

82

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS
A B O G A D O S

Carrera 11 No. 86-53 Piso 6, P.O Box 94948, Bogotá, D.C.- Colombia
Tels: (571)6162051 - Fax (571)6161889
(571) 6181088- Fax (571) 6350824
www.escobaruribe.com - info@escobaruribe.com

2481/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

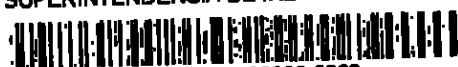
E.

S.

D

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Re: Expediente No. 02091878
Solicitud de patente a nombre de
NOVARTIS AG



No. 02-091878-00008-0000

Fecha 2007-04-23 16:16:51 Dep 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIVII Eve. 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios 77

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 94-76, Of. 305, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG**, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 14299 notificado por fijación en lista el 11 de diciembre de 2006, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 1882, me permito manifestar lo siguiente:

1. SOLICITUD DE DIVISIONAL

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 36 de la Decisión 486 al solicitante para dividir en dos o más solicitudes fraccionarias, en cualquier momento del trámite, me permito presentar la patente divisional titulada "Gránulos que comprenden fluvastatina" cuya memoria descriptiva corresponde a la misma de la solicitud como fue originalmente presentada y con un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 12 cláusulas dirigidas a los "gránulos" y un nuevo resumen acorde con la materia que se pretende proteger. Sobre este particular me permito decir que dicha divisional no involucra ampliación alguna de la protección que corresponde a la divulgación de la solicitud inicial.

1.1. Fraccio la solicitud No. 02.091.878 relacionada con la patente que fue presentada el 11 de octubre de 2002 a nombre de Novartis AG.

Para el efecto acompaño la siguiente documentación:

- a) Solicitud y capítulo reivindicatorio correspondiente, junto con los extractos para publicación y tarjetas de archivo temático y de propietarios. La memoria descriptiva que explica, ilustra y sustenta las reivindicaciones se encuentra en el expediente No. 02.091.875.

b) Recibos de pagos Nos. 07.30,854 de 17 de abril de 2007 correspondientes a los valores de las tasas oficiales por concepto de la presentación de las solicitudes divisionales y la obtención de los respectivos certificados.

c) Igualmente solicito a ese despacho tener en cuenta los poderes que se están anexado al presente memorial para reconocirme personería para actuar en estos casos.

1.2. Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 36 de la Decisión 486, ruego a ese despacho tener en cuenta que la solicitud divisional que ahora presento, se benefician de la fecha de presentación de la solicitud inicial, es decir el 13 de abril de 2000.

1.3. Finalmente, me permito aclarar que la solicitud divisional no implica una ampliación de la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. SOLICITUD ORIGINAL No. 02.091.875

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio para la solicitud original que consta de quince (15) reivindicaciones y en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

2.1 La antigua reivindicación 1 se ha modificado a fin de introducir la característica técnica del recubrimiento especificado. Por tanto, dicha reivindicación queda del siguiente tenor:

“1. Una composición farmacéutica que comprende fluvastatina e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que es estable al color en periodos prolongados de almacenamiento, caracterizada porque comprende un recubrimiento en donde dicho recubrimiento contiene hasta 73% en peso de un agente colorante con base en el peso total del recubrimiento.”

Adicionalmente, se introdujo el nombre completo para la expresión HPMC. El sustento para la inclusión de la proporción del agente colorante se encuentra en la página 12, líneas 4 a 6 de la descripción de esta solicitud.

2.2 La antigua reivindicación 4 se modificó a fin de insertar la característica de que la composición es estable al color en periodos prolongados de almacenamiento. El sustento para esta modificación se encuentra en la página 9, líneas 1 a 5 de la descripción.

2.3 Se canceló la antigua reivindicación 5 que hacía referencia a los gránulos y se renumeró la antigua reivindicación 6 como la nueva 5 y se hizo dependiente de la reivindicación 4.

2.4 La limitación que aparecía en la antigua reivindicación 6 (nueva reivindicación 5) del 17 al 30% para el agente colorante, se colocó en una nueva reivindicación 6 y se hizo dependiente de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 5.

2.5 Se cancelaron las expresiones "alrededor de" de las reivindicaciones, esto con el fin de brindarle concisión al capítulo reivindicatorio.

2.6 En la nueva reivindicación 7, se canceló la expresión "o gránulos" y se introdujo el nombre de hidroxipropilmetil celulosa para la sigla HPMC. Estas modificaciones se realizaron con el ánimo de brindar claridad y concisión a esta reivindicación. De igual forma, se realizó esta modificación a lo largo de las reivindicaciones 8 a 13.

2.7 Finalmente, se corrigió un error involuntario de mecanografía en la reivindicación 10, ya que la relación de hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) al polímero no hidrofílico es de 10:1 a 3:1 y no de 10:1 a 3:11. Este error involuntario resulta evidente a partir de lo señalado en la página 15, líneas 15 a 19 de la descripción de esta invención.

Respecto a las modificaciones anteriormente expuestas, me permito decir que las mismas no involucran ampliación alguna de la materia objeto de la presente solicitud y dichas modificaciones se encuentran sustentadas por lo divulgado en la descripción.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No. 07-25,810 de 29 de marzo de 2007 con el cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a sus reivindicaciones.

3. Claridad de la s lolicitud

3.1 En cuanto a la reivindicación 1, me permito decir que con la modificación antes expuesta queda cabalmente superada la objeción planteada por el examinador en cuanto a la enunciación de la característica técnica, toda vez que ahora se encuentra caracterizada por rasgos técnicos como lo es el recubrimiento y el porcentaje del agente colorante en el mismo.

3.2 Respecto a la sigla HPMC, el examinador podrá notar que ésta se clarificó mediante la inclusión de su respectivo nombre dentro de todo el capítulo reivindicatorio. Por tanto, la objeción referida a este término también queda cabalmente superada.

3.3 De otra parte en cuanto a los términos "agente colorante" y "funcionalidad de hidroxipropilo", me permito manifestar que el primero es totalmente claro, toda vez que se encuentra haciendo referencia a la sustancia que brinda o da color a la composición. En este sentido, respetuosamente dirijo la atención del examinador a las líneas 3 a 19 de la página 11 de la descripción donde detalladamente se realiza la explicación del agente de coloración o colorante de acuerdo con la solicitud.

Respecto al segundo término funcionalidad del hidroxipropilo, me permito dirigir la atención del examinador a la página 14 desde la línea 9 hasta la línea 15, donde claramente se establece que la funcionalidad de hidroxipropilo se entiende como el grado de hidroxipropilo, que es para la presente solicitud de hasta el 12 por ciento, lo cual será claro para una persona versada en la materia que lea las reivindicaciones, toda vez que entenderá que la hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) comprende hasta un 12% de sustitución de hidroxipropil (HP). Así las cosas, me permito decir que dicho término es claro para la persona normalmente versada en la materia.

4. Novedad

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina indica que la invención se considera como nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica, lo que quiere obviamente significar, a contrario sensu, es que la invención no se considera como nueva si está comprendida en el estado de la técnica. Esto es de lógica hermenéutica y gramática elemental. Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está "comprendida" en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de sus componentes. Para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella, TODA ELLA, ha de estar contenida en "el conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial" como define el estado de la técnica el Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo II, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Lo anterior es conocido como el concepto de NOVEDAD ABSOLUTA, de conformidad con el cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención

5 / 8
86

será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de forma total en un documento o anterioridad señalado, conclusión a la que se llega después de un análisis exhaustivo mediante una comparación entre los capítulos reivindicatorios en discusión.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición o circunstancia de la nueva creación ya hace parte del estado de la técnica no quiere ello decir, desde luego, que la invención deba ser rechazada por carecer del requisito de novedad. No sin razón ha dicho el mencionado Tribunal: *"hay que advertir que toda creación es, en cierta forma, producto del estado de la técnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en cuenta un conjunto de conocimientos técnicos que le permitan crear nuevos procedimientos aplicables a la industria"* (Ibidem, páginas 53 y 54) (el subrayado es nuestro).

Hasta aquí se puede concluir que la novedad como mínimo debe contemplar los siguientes aspectos:

- Que la invención en estudio esté contenida de forma **TOTAL y ABSOLUTA** en el documento que se menciona como anterioridad o de forma independiente en los documentos que se mencionan, si son varios.

- Que la invención en estudio puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el **valor agregado** que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la invención en estudio.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce el examinador para desvirtuar la novedad fuesen ciertas sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante está comprendida en el estado de la técnica de forma **TOTAL**, lo cual no sucede.

El examinador en su concepto técnico No. 1882, manifiesta en cuanto a este requisito que:

"La publicación WO 9815264 revela una tableta que comprende fluvastatina, HPMC, sorbitol y silicato de aluminio y sodio. La tableta es preparada en el paso de granulación usando una solución de PVP, los granulados pueden ser cubiertos con una capa polimérica. El tamaño de partícula siempre es menos a 200 micrómetros."

"La publicación WO 9815290 revela una tableta que comprende fluvastatina, HPMC, sorbitol y silicato de aluminio y sodio. La tableta es preparada en el paso de granulación usando una solución de PVP, los granulados pueden ser cubiertos con una capa polimérica. Los gránulos tienen un tamaño de 70 micras."

"La patente US 4915954 publica una forma de dosificación que comprende fluvastatina, HPMC y un hidrogel. Los gránulos se pasan por una malla 20."

"Comparando elemento por elemento, las composiciones de las reivindicaciones 1-5, 7-13 y 15 son iguales a las reveladas en los documentos citados y puede afectar la novedad de la presente solicitud."

En cuanto a estas afirmaciones a continuación me permito exponer los argumentos mediante los cuales se demuestra y queda claro porqué la presente solicitud sí posee este requisito de patentabilidad sobre cada uno de los documentos citados por el examinador.

✓ ✓
A

4.1 Novedad de la solicitud en estudio frente a las enseñanzas del documento D1 (WO98/15264)

La anterioridad D1 revela composiciones farmacéuticas para el suministro sostenido, las cuales comprenden una sal soluble en agua de un inhibidor de reductasa HMG-CoA como la fluvastatina. Este documento revela en su descripción composiciones de liberación sostenida para éste ingrediente activo, mostrando características favorables en cuanto a larga duración y velocidad lenta para la liberación del fármaco.

Al estudiar detalladamente los ejemplos revelados en dicha anterioridad, se puede constatar que las matrices empleadas para estas composiciones son una matriz de PEO (polietilénóxido) susceptible de erosión (ejemplo 1), una matriz de xantano de alto peso molecular no erosionable (ejemplo 2), una matriz de parafina susceptible de erosión (ejemplo 3) ó una membrana controladora de la difusión (ejemplo 4).

Ese despacho puede constatar que en ninguna parte de este documento se hace alusión expresa o directa a una composición farmacéutica que comprenda fluvastatina e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que sea estable al color en periodos prolongados de almacenamiento y que además comprenda un recubrimiento que contiene hasta el 73% en peso de un agente colorante con base en el peso total del recubrimiento.

Ahora bien, teniendo en cuenta que el tenor de las reivindicaciones es el que determina el alcance de la materia de interés de protección, me permito decir que al comparar las reivindicaciones independientes de la solicitud en estudio con el contenido del antecedente D1 se puede constatar que la materia revelada en la presente solicitud es totalmente diferente de lo revelado en D1. De hecho, al comparar la reivindicación 1 de dicho documento con la reivindicación 1 modificada de esta solicitud, se puede constatar que dicha anterioridad revela una composición farmacéutica de liberación sostenida para la fluvastatina junto con una matriz seleccionada de formulaciones, de matriz, formulaciones de membrana de recubrimiento controladora de difusión y combinaciones de las mismas.

En contraste, la presente solicitud a la luz de la modificación realizada en su reivindicación 1, enseña específicamente una composición farmacéutica que comprende fluvastatina e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) con la característica de que es estable al color en periodos prolongados de almacenamiento, toda vez que comprende un recubrimiento que contiene hasta el 73% en peso de un agente colorante con base en el peso total del recubrimiento.

De hecho, en tanto que la referencia D1 (WO98/15264) revela tabletas de liberación extendida o prolongada de fluvastatina, no revela para nada una formulación estable en términos de color como la actualmente reivindicada en esta solicitud. Aún más, ni el revestimiento especificado ni la composición estable en color hechas a partir de gránulos de menos de 200 micras de tamaño

✓ 

promedio de partícula son reveladas en dicho documento, especialmente en las reivindicaciones que son las que determinan el alcance de lo protegido.

Adicionalmente, la membrana mencionada en la anterioridad D1 es una membrana controladora de la difusión, la cual es totalmente diferente del revestimiento estable en color de la presente invención.

Por consiguiente el documento D1 dista en gran medida de lo revelado por la presente solicitud ya que las revelaciones de dicha anterioridad son muy generales y no revelan ni la participación de un agente colorante o de coloración para hacer que las composiciones sean estables en términos de color para periodos prolongados de almacenamiento como sí lo revela la presente solicitud. En consecuencia, las enseñanzas divulgadas en D1, tanto en su descripción como en el capítulo descriptivo no pueden desvirtuar la materia objeto reivindicada en la solicitud en estudio.

4.2 Novedad de la solicitud en estudio frente a las enseñanzas del documento D2 (WO9815290)

La referencia D2 por su parte enseña composiciones farmacéuticas para la liberación sostenida de fluvastatina, las cuales son útiles en el tratamiento de hipercolesterolemia y poseen unas ventajas adicionales como es la reducción en la incidencia de los efectos laterales en el sistema gastrointestinal y además evita los incrementos no deseados en los niveles de transaminasa en el suero del paciente.

Ese despacho puede constatar que la anterioridad no hace alusión a una composición farmacéutica que comprenda fluvastatina e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que sea estable al color en periodos prolongados de almacenamiento y que comprenda además un recubrimiento que contiene hasta el 73 por ciento en peso de un agente colorante con base en el peso total del recubrimiento.

Al tener en cuenta que el tenor de las reivindicaciones es aquel que determina el alcance de la materia de interés de protección, me permito decir que al comparar las reivindicaciones independientes de la solicitud en estudio con el contenido de la anterioridad D2 también se puede constatar cómo la materia revelada en la presente solicitud es distinta de aquella revelada en dicha referencia, toda vez que la reivindicación independiente 1 de dicho documento revela una composición farmacéutica de liberación sostenida para un inhibidor de reductasa HMG-CoA para ser adaptada para liberación sostenida y además caracterizada por poseer una rápida absorción y un alto grado de extracción de primer paso a través del hígado, pero no hace ninguna mención en cuanto a la participación de un agente colorante en una proporción del 73 por ciento en peso con base en el peso total del recubrimiento.

De hecho, en ninguna parte de la descripción o del capítulo reivindicatorio de esta anterioridad se revela la participación de un agente colorante en estas proporciones. En consecuencia, se puede concluir que la solicitud en estudio es bien diferente de lo revelado en D2. Aún más, esta anterioridad revela tabletas de liberación sostenida de fluvastatina, a través de todo su capítulo reivindicatorio

8 ✓ 

pero no revela dentro del mismo ni cantidades ni excipientes para la formulación farmacéutica, convirtiéndose así este documento en su capítulo reivindicatorio en una anterioridad demasiado general comparada con lo revelado en la presente solicitud, razón por la cual no tendría porque afectar la novedad de esta invención en estudio, toda vez que tampoco revela para nada una formulación estable en términos de color como la actualmente reivindicada en esta invención.

Además de lo anterior, las enseñanzas de la presente solicitud tales como el revestimiento especificado y la composición estable en términos de color hechas a partir de gránulos de menos de 200 micras de tamaño promedio de partícula, no son reveladas en D2, en especial dentro de las reivindicaciones que son como se mencionó anteriormente las que determinan el alcance de lo protegido.

De otra parte, se puede constatar dentro de la descripción de este documento D2 que las cantidades para la fluvastatina y para los excipientes son diferentes en comparación con lo reivindicado en la presente solicitud y que además la diferencia más notable es que no participa dentro de las composiciones de dicha anterioridad un agente colorante o de coloración como sí participa dentro de las composiciones farmacéuticas de la presente solicitud.

Es así que en uno de los ejemplos en D2 se revela que la fluvastatina en su forma de sal sódica participa dentro de la composición farmacéutica en una cantidad de 30.0 g, junto con 90.0 g de parafina, 50.0 g de carbonato de calcio y 20.0 g de sorbitol que luego se hace pasar a través de una malla de 1.0 mm. Este material cernido según el ejemplo luego se mezcla por 10 minutos y se procede a preparar la solución de granulación mediante la disolución de 2.0 g de etil celulosa en 150 g de alcohol etílico al 95% durante agitación constante por un lapso de tiempo de seis horas. Una vez transcurrido dicho tiempo se agrega esta mezcla de manera lenta a la mezcla seca a fin de proporcionar la granulación húmeda y finalmente se agrega estearato de magnesio.

Ese despacho puede constatar que en ninguna parte de este documento se hace alusión de una composición farmacéutica que comprenda fluvastatina e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que es estable al color en periodos prolongados de almacenamiento y que además comprenda un recubrimiento que contiene hasta el 73% en peso de un agente colorante con base en el peso total del recubrimiento.

En consecuencia, las enseñanzas de este documento difieren de lo revelado por la presente solicitud ya que lo revelado allí es muy general y no enseña la participación de un agente colorante o de coloración para hacer que las composiciones sean estables en términos de color para periodos prolongados de almacenamiento como sí lo revela la presente solicitud. Así las cosas, las enseñanzas divulgadas en D2 no afecta la novedad de la materia reivindicada en la invención en estudio.

4.3 Novedad de la solicitud en estudio frente a las enseñanzas del documento D3 (US4915954)

✓ 90

Por su parte la anterioridad D3 en su resumen revela que la forma de dosificación comprende una pared que circunda un compartimiento con un medio de salida en dicha pared. El compartimiento comprende una lámina de liberación rápida y una segunda lámina de liberación lenta que son liberadas a través del medio de salida durante dos períodos distintos de tiempo.

La reivindicación 1 del documento D3 muestra que la forma de dosificación para la liberación de un fármaco para un animal, está compuesta principalmente de una pared que comprende al menos una composición permeable al fluido, un compartimiento o sección definida por la pared, una primera composición en dicho compartimiento que comprende un fármaco seleccionado del grupo comprendido de cimetidina, ranitidina, nizatidina, rozatidina y famotidina e hidroxipropilcelulosa que comprende del 7 al 16 por ciento del grupo hidroxipropil. La segunda composición en el compartimiento por su parte se encuentra constituida por un excipiente del mismo grupo nombrado anteriormente y además de hidroxipropilmetilcelulosa y de un hidrogel; y finalmente la forma de dosificación posee el medio de salida para liberar la primera composición en un periodo de tiempo corto.

En contraste a lo expresado en la reivindicación 1 de la anterioridad D3, la solicitud en estudio revela una composición farmacéutica que comprende fluvastatina e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que es estable al color en periodos prolongados de almacenamiento y que se encuentra caracterizada porque comprende un recubrimiento que contiene hasta un 73% en peso de un agente colorante con base en el peso total del recubrimiento.

El examinador puede constatar que a la luz de las modificaciones llevadas a cabo en el capítulo reivindicatorio la materia objeto de la presente invención se diferencia aún más de las enseñanzas del documento D3, toda vez que ni el ingrediente activo ni los excipientes, en especial el agente colorante son revelados en dicha anterioridad. Por lo tanto, este documento tampoco puede desvirtuar la novedad de la presente solicitud.

5. Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 determina que *"una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*. (El subrayado es nuestro).

El examinador cuestiona el nivel inventivo de la invención de la referencia sin tener en cuenta los criterios que sobre el particular han señalado las normas legales, la jurisprudencia y las reglas generales sobre cómo debe efectuarse el análisis del nivel inventivo, lo que lo condujo a un equivocado examen técnico carente de suficientes razones técnicas.

En primer lugar, ese despacho desconoció el hecho de que existan invenciones que son el resultado de agrupar varias características ya conocidas en el estado de la técnica y cuyo resultado puede ser patentado al cumplir con los requisitos de patentabilidad. Esta circunstancia ha sido ampliamente reconocida por el

10
97

Tribunal Andino de Justicia que, al darle el alcance y sentido al requisito de la altura inventiva, deja en claro que los inventos en el campo químico pueden ser el resultado de procedimientos, enseñanzas y aspectos ya conocidos cuyo resultado al combinarlos puede constituir una enseñanza y un avance en la técnica que merece ser reconocido y patentado. Al respecto, el Tribunal Andino de Justicia en su interpretación prejudicial 21-IP-2000 ha señalado:

"Surge, por consiguiente, un requisito adicional al de la novedad: el nivel inventivo, del cual se desprende que la invención, además de no ser obvia para un experto medio, debe ser siempre el resultado de una actividad creativa del hombre, sin que ello signifique que para alcanzar la regla técnica propuesta, no se puedan utilizar procedimientos o métodos comunes o ya conocidos en el área técnica correspondiente. Específicamente en el área de los inventos químicos y biotecnológicos sucede con frecuencia que aplicando procedimientos conocidos pueden obtenerse resultados inesperados para una persona normalmente versada en la materia. Por ello, el juicio del nivel inventivo no puede ser elaborado con criterios generales, sino que dependerá de las especiales circunstancias de cada caso." (El subrayado es nuestro.)

Adicionalmente, la Superintendencia incurre en el error de señalar que del documento US4583564 y los conocimientos de un técnico medio en la materia se deriva la invención de mi mandante, pasando por alto que para hacer tal afirmación es necesario seguir una serie de reglas técnicas que a continuación se exponen y que resaltan el erróneo análisis del nivel inventivo.

El requisito de nivel inventivo comprende varios aspectos que deben ser considerados al momento de realizar dicho examen sobre una invención. En efecto, es necesario enfatizar que dicho análisis le corresponderá realizarlo a una persona versada en la materia que se presume es "una persona con formación técnica, que ha hecho un aprendizaje o estudios en el dominio general al que se refiere la invención"¹.

También es menester recordar que la persona versada en la materia, quien es la encargada de realizar el examen de nivel inventivo, ha de desvirtuar la falta del mismo, ya que la carga de la prueba de demostrar el no cumplimiento de este requisito por parte de la invención en estudio corresponde a dicha persona. Para tal fin, ella determinará "cuál era el estado de la técnica en la fecha de presentación o de prioridad, citando los hechos y los medios de prueba que lo respalden (documentos, testimonios, etc); debe, además, mostrar lo que para la persona del oficio deriva de manera evidente de ese estado de la técnica, y por qué razones."² Es precisamente en este aspecto en donde la Superintendencia comete su mayor error en cuanto a que si bien determinó el estado de la técnica y adujo los medios de prueba para desvirtuar el nivel inventivo, no logra demostrar lo que para una persona versada en la materia es evidente en el caso particular.

Adicionalmente, esta persona versada en la materia, al analizar las pruebas que eventualmente desvirtúan el nivel inventivo, confrontará dichas anterioridades con

¹ "GUIA PARA LOS PAISES EN DESARROLLO SOBRE EL EXAMEN DE LAS SOLICITUDES DE PATENTES". Organización Mundial de Propiedad Intelectual, Ginebra, 1982., página 40.

² Ob cit, pág 40.

la invención en estudio de tal forma que encuentre las características que distinguen la invención frente a lo que era conocido en la(s) anterioridad(es) más cercana(s). De esta forma, *"es entonces (y sólo entonces) cuando se debe examinar también si, en el contexto general de la reivindicación que se examina, las diferencias son sólo variantes u otras modificaciones evidentes para la persona del oficio que procura innovaciones o, por el contrario, presentan la necesaria originalidad"*.³ Nuevamente en este punto la Superintendencia de Industria y Comercio ignoró esta regla, puesto que si bien estableció alguna diferencia entre la solicitud en estudio y la anterioridad citada, no logró determinar cuál era realmente la diferencia de la invención de mi mandante y la importancia de la misma.

También es importante recordar que en un examen de nivel inventivo *"debe evitarse igualmente el examen aislado de las características nuevas. Una vez identificadas varias diferencias entre el objeto de una reivindicación y la publicación u otra divulgación más próxima, muchas veces sería fácil demostrar que cada una de esas diferencias es intrascendente; de allí resulta una fácil inclinación a concluir que la suma lo es también. Sin embargo, es precisamente esa suma lo que se trata de confrontar, globalmente, con el estado de la técnica y juzgar su originalidad. La única excepción consiste en los casos en que el examinador sólo consigue descubrir una vinculación técnica entre las diferencias comprobadas, porque no concurren a la solución de un mismo problema."*⁴

Ahora bien, es relevante destacar que el examen de nivel inventivo deberá versar sobre tres aspectos: el problema que se pretende resolver, la solución del problema y el resultado que se obtiene aplicando la solución. Al respecto, vale la pena señalar *"que en la mayoría de los casos el problema ya es conocido u obvio. Ello no quita que el examen de la actividad inventiva deba comenzar sistemáticamente por allí; de lo contrario, el examinador denegaría las patentes más importantes para el desarrollo técnico: aquellas en que el inventor ha tenido el mérito de reconocer o de plantear con claridad un problema técnico nuevo. Si el problema es conocido o evidente, se debe examinar la originalidad de la solución reivindicada. Por último, si no se encuentra actividad inventiva ni en lo uno ni en lo otro, el examinador debe preguntarse si el resultado también es evidente o, por el contrario, sorprendente, ya sea por su naturaleza (calidad) o por su amplitud (cantidad)."*⁵ De forma reiterada, ese despacho tampoco observó esta regla ya que al no distinguir siquiera las reales diferencias entre el documento citado y la presente invención, se preguntó si el resultado de la combinación de enseñanzas del estado de la técnica era evidente o sorprendente, como en efecto lo es, toda vez que el documento US4583564 revela o siquiera sugiere las enseñanzas de ésta invención como mas adelante quedará demostrado.

De manera similar, ese despacho debió preguntarse: ¿estaba una persona del oficio de nivel medio en condiciones de plantearse el problema, de resolverlo (en la forma que se reivindica) y de prever el resultado?. Es evidente que el examinador en este caso no se planteó dicho interrogante ya que su análisis de nivel inventivo se limitó a afirmar sin sustento alguno la obviedad de esta invención.

De otra parte, cuando la invención es de combinación es decir, que es el resultado de varias enseñanzas del estado de la técnica cuyo resultado es novedoso, tendrá nivel inventivo cuando *"el resultado global excede de la suma de lo que cabía esperar de cada elemento. Por otra parte, la elección de los elementos que se reúnen puede también ser inventiva,*

³ Ibidem.

⁴ Ibidem, pág 41.

⁵ Ibidem.

12 ✓
12
93

cosa que se determinará según los criterios de la invención de selección"⁶. Evidentemente, la Superintendencia de Industria y Comercio al no destacar las reales diferencias entre la invención en estudio y la anterioridad citada tampoco pudo determinar si las diferencias que tiene la invención excedían lo ya aportado por el documento US4583564.

Finalmente, es importante recordarle a ese despacho que la obligación de realizar el examen de patentabilidad está dentro de su órbita, lo que significa que demostrar cómo resulta obvia una invención, al combinar las enseñanzas de un documento y los conocimientos de un técnico medio, le corresponde al examinador. Desde luego, no basta con combinar un documento y los conocimientos de un técnico medio para afirmar que allí se encuentra la invención, si no que sería necesario que con argumentos técnicos detallados se concluya que a partir de dicha combinación la invención en estudio resulta obvia. Igualmente, no debe dejar de lado ese despacho el principio según el cual quien afirma es a quien le corresponde probar los hechos que alega, pues *affirmanti, non neganti, incumbit probatio facti*, es decir que es al examinador a quien le corresponde, mediante demostraciones técnicas, evidenciar la carencia de nivel inventivo.

Queda claro, entonces, que el análisis del nivel inventivo que realizó esa entidad en el presente caso se aparta de las reglas que para el mismo señala la jurisprudencia, la doctrina y la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual y que dicho examen se limita únicamente a encontrar similitudes en la técnica sin demostrar con precisión, claridad y detalle técnico la aparente obviedad de la invención de la solicitud. A continuación me permito demostrar con detalle y rigor técnico las diferencias entre el documento citado como anterioridad y la presente invención.

El examinador pone de manifiesto en su concepto técnico No. 1882, que: *"Las publicaciones WO 9815264 y WO 9515290 revelan una tableta que comprende fluvastatina, HPMC, sorbitol y silicato de aluminio y sodio. La tableta es preparada en el paso de granulación usando una solución de PVP, los granulados pueden ser cubiertos con una capa polimérica. El tamaño de partícula siempre es menos a 200 micrómetros. Esto difiere con el método de la reivindicación 12 en que no se indican valores de temperatura y humedad."*

"Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proveer un método de estabilización de fluvastatina en combinación HPMC, es una derivación evidente del estado de la técnica ya que una persona versada en la materia sabe que la temperatura y humedad excesivas pueden producir problemas de estabilidad y esto se puede prevenir guardando el material a temperaturas y humedades apropiadas."

Respecto a estos argumentos me permito decir que ninguno de los dos documentos citados por el examinador para desvirtuar la altura inventiva de la solicitud especialmente en cuanto al método revelado, se encuentra dirigido a la solución del problema planteado en esta invención, es decir, ninguno de ellos sugiere o menciona la necesidad de mejorar la estabilidad del color de composiciones de fluvastatina con hidroxipropilmetil celulosa (HPMC).

⁶ *Ibidem*, pág. 42.

✓ 13
94

En este sentido la presente solicitud realiza un importante aporte a la técnica de estas composiciones, toda vez que gracias a las composiciones farmacéuticas reveladas en esta solicitud, ya no sucede la formación de dominios o áreas de tipo gel formadas por la hidratación de la hidroxipropilmetil celulosa cuando se almacenan las composiciones por periodos prolongados de tiempo, es decir ya no aparecen áreas moteadas o jaspiadas sobre las composiciones almacenadas y por el contrario su color se mantiene por mucho más tiempo.

La contribución adicional a la técnica por parte del solicitante es el reconocimiento de una correlación entre el tamaño del gránulo y la incidencia y naturaleza de la decoloración cuando se realizaban las composiciones de fluvastatina con la hidroxipropilmetil celulosa (HPMC). Estas características a parte de las nombradas anteriormente no habrían podido ser obvias o evidentes o fácilmente dilucidadas a partir de los conocimientos de la persona de conocimientos medios y lo revelado en los dos documentos, toda vez que ninguno de los mismos sugiere o enseña la característica de un agente colorante en las proporciones enseñadas en la presente solicitud.

En este sentido, a continuación me permito señalar qué es lo que cada documento revela o sugiere y cómo no habría sido posible obtener la presente solicitud de manera evidente a partir de dichas sugerencias.

5.1 Nivel Inventivo de la presente invención sobre las enseñanzas del documento D1 (WO98/15264)

Como se mencionó anteriormente en la parte de novedad, este documento falla en enseñar o sugerirle a la persona versada en la materia una composición farmacéutica que comprenda fluvastatina e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que sea estable al color en periodos prolongados de almacenamiento y que además comprenda un recubrimiento que contiene hasta el 73% en peso de un agente colorante con base en el peso total del recubrimiento.

Esta diferencia entre el estado de la técnica y la presente solicitud resuelve el problema técnico de la apariencia moteada o jaspiada que presentaban las composiciones farmacéuticas que contenían el polímero hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) debido a su hidratación durante el almacenamiento prolongado. De hecho, en ninguno de estos documentos se hace una mención a que dicho problema aparecía durante periodos largos de tiempo de almacenaje de dichas composiciones.

De otra parte, en cuanto al método revelado en las reivindicaciones 12 y 14 de la presente solicitud y que hacen alusión al método para prevenir o reducir la formación de geles de hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) hidratada en una composición farmacéutica que contiene fluvastatina e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), y que comprende la etapa de almacenar la composición farmacéutica o gránulos a una humedad relativa que no excede 75% y a una temperatura de entre 25°C y 40°C.

Estas condiciones no serían evidentes para la persona versada en la materia a partir de lo sugerido en D1 y D2, toda vez ninguna de estas dos anterioridades

14 ✓ 14 ✓ 95

sugiere o enseña un método para almacenar composiciones farmacéuticas de fluvastatina y mucho menos bajo las condiciones de temperatura de 25°C y 40°C y de humedad que exceda el 75%.

De otra parte, dichos documentos mencionan que las partículas deben pasar por un tamiz de tamaño considerado entre 0.7 y 1.5 milímetros, lo cual corresponde a 700 y 1500 micrómetros, con lo cual D1 y D2 sugieren que las partículas sean de un tamaño más grande que las reveladas en la presente solicitud. Por lo tanto, la persona versada en la materia no habría encontrado sugerencia alguna para reducir el tamaño de partícula.

4.2 Nivel Inventivo de la presente invención sobre las enseñanzas del documento D2 (WO9815290)

Al igual que en el caso de la referencia D1, la anterioridad D2 también falla en enseñarle o sugerirle a la persona versada en la materia una composición farmacéutica que comprenda fluvastatina e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que sea estable al color en periodos prolongados de almacenamiento y que además comprenda un recubrimiento que contiene hasta el 73% en peso de un agente colorante con base en el peso total del recubrimiento, con lo cual se logra resolver el problema técnico de la apariencia moteada o jaspiada que presentaban las composiciones farmacéuticas que contenían el polímero hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) debido a su hidratación durante el almacenamiento prolongado y es más, este documento tampoco hace alusión alguna al problema considerado por el inventor.

Respecto al método de las reivindicaciones 12 y 14 de la presente solicitud que hacen alusión al hecho de prevenir o reducir la formación de geles de hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) hidratada en una composición farmacéutica que contiene fluvastatina e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), y que comprende la etapa de almacenar la composición farmacéutica o gránulos a una humedad relativa que no excede 75% y a una temperatura de entre 25°C y 40°C. Me permito decir que las condiciones reveladas para la temperatura y la humedad, no serían evidentes para la persona versada en la técnica, toda vez que D2 tampoco menciona o sugiere alguna clase de problema observado durante el almacenamiento de las composiciones de fluvastatina en donde participa el polímero hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) y mucho menos revela condiciones con las cuales se pueda contribuir a la reducción del problema observado en las composiciones de fluvastatina con hidroxipropilmetil celulosa

Los argumentos presentados por el examinador son claramente el resultado de su búsqueda de documentos *a posteriori*, es decir teniendo en cuenta la materia de la solicitud y es evidente que no se realizó un esfuerzo de tipo intelectual por parte suya para colocarse en la situación que tuvo que afrontar el técnico de nivel medio justo antes de que la presente invención fuera conocida.

En este sentido, la persona versada en la materia llegaría al objeto de la solicitud en estudio de igual forma que lo realizó el examinador, a través de estos documentos únicamente mediante un enfoque retrospectivo o también llamado hindsight, que por cierto, no es permitido para desvirtuar la altura inventiva de

15 18
96

una solicitud, toda vez que no se hace un esfuerzo para comprender la invención antes de su existencia sino entendiendo el problema planteado y resuelto por la misma.

No obstante, si la persona versada que no conociera la materia objeto de esta solicitud y se encontrara con dichos documentos no podría encontrar obvio el método de las reivindicaciones 12 y 14 de la presente solicitud, pues ni las condiciones técnicas de temperatura y humedad ni las composiciones a las cuales se les realiza dicho método son reveladas o sugeridas en dichas anterioridades.

En consecuencia, me permito manifestar que el examinador es quién tiene la carga de probar de qué manera le sería evidente a una persona versada en la materia las condiciones de humedad y temperatura del método de la presente invención, pues ninguno de los documentos hace alusión a un método similar y pues si bien es cierto que la persona versada en la materia es un individuo con formación técnica y estudios generales en el campo de las composiciones farmacéuticas también es cierto que es una persona del ramo con conocimientos promedio teniendo en cuenta el desarrollo de nuestro país en estos temas tecnológicos y así las cosas no habría podido dilucidar de manera evidente ni las condiciones de temperatura ni de humedad reveladas para el método de almacenaje para la presente solicitud.

En resumen, me permito decir que la presente invención sí posee los requisitos de novedad y altura inventiva para sus composiciones farmacéuticas de fluvastatina e hidroxipropilmetil celulosa que son estables en color para periodos prolongados de almacenamiento caracterizadas porque comprenden un recubrimiento que contiene hasta 73% en peso de un agente colorante con base en el peso total del recubrimiento y para su método específico de almacenamiento. Así las cosas, respetuosamente solicito a ese despacho aceptar las modificaciones anteriormente expuestas y los argumentos que demuestran los requisitos de patentabilidad y conceder el beneficio de patente de invención a esta solicitud en estudio.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de Usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376

Reivindicaciones.

1. Una composición farmacéutica que comprende fluvastatina e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que es estable al color en periodos prolongados de almacenamiento, caracterizada porque comprende un recubrimiento en donde dicho recubrimiento contiene hasta 73% en peso de un agente colorante con base en el peso total del recubrimiento.

2. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en la forma de una forma de dosis oral.

3. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, en la forma de gránulos.

4. Una composición farmacéutica que es estable al color en periodos prolongados de almacenamiento que comprende gránulos comprimidos que comprenden fluvastatina e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), en donde los gránulos tienen un tamaño medio de partícula de menos de 200 micras.

5. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 4, que comprende adicionalmente un recubrimiento en donde el recubrimiento comprende hasta 73% en peso de un agente colorante basado en el peso total del recubrimiento.

6. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 ó 5, en donde dicho revestimiento comprende del

17 al 30% en peso de un agente colorante con base en el peso total del revestimiento.

7. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) comprende hasta 12 por ciento de funcionalidad de hidroxipropilo y tiene un peso molecular promedio en número de 20,000 hasta 170,000.

8. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) está presente en cantidades desde 15 hasta 50% en peso con base en el peso total de la composición.

9. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende adicionalmente un polímero hidrofílico no iónico seleccionado de la hidroxietil celulosa o hidroxipropil celulosa.

10. Una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la relación de hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) al polímero no hidrofílico es de 10:1 a 3:1.

11. Una composición farmacéutica en donde la fluvastatina es sodio fluvastatina.

12. Un método para prevenir o reducir substancialmente la formación de geles de hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) hidratada en una composición farmacéutica que comprende fluvastatina e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), que comprende la etapa de almacenar la composición farmacéutica o gránulos a una humedad relativa que no excede 75% y a una temperatura de entre 25°C y 40°C.

13. Un método para prevenir o reducir substancialmente la formación de geles de hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) hidratada en una composición farmacéutica que comprende una fluvastatina e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), que comprende la etapa de comprimir gránulos que comprenden fluvastatina e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), en donde los gránulos tienen un tamaño medio de partícula de gránulo de menos 200 micras.

14. El método de conformidad con la reivindicación 12, en donde la composición farmacéutica es formada de gránulos comprimidos.

15. El método de conformidad con la reivindicación 12 a 14 en donde la fluvastatina es sodio fluvastatina.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 25,818
FECHA : MARZO 29 DE 2007

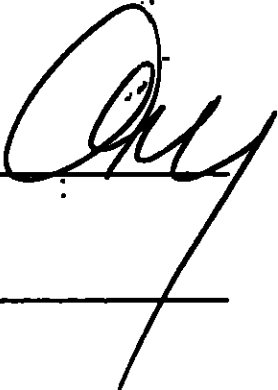
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	63067356	29/03/2007	11,637,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEYAS COMERCIALES	99,000.00
	TOTAL :	99,000.

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : 
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: **NOVARTIS AG**
Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4002 Basilea,
Suiza.
Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza
Lugar de Constitución : Suiza
Teléfono: 41613241111 Fax: 41613227532
E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número

3
REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**
Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)
Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889
E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número 39.779.452T.P 68228

4
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXOS**
Dirección:
Nacionalidad o domicilio:

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2001/04204 Fecha 11 de abril de 2001
Publicación Internacional No. WO 2001/78680 A2 Fecha 25 de octubre de 2001

6 TITULO (54) GRÁNULOS QUE COMPRENDEN FLUVASTATINA.

7 Clasificación Internacional (51) A61

8 Pri ridad

SI ☒ NO ☐

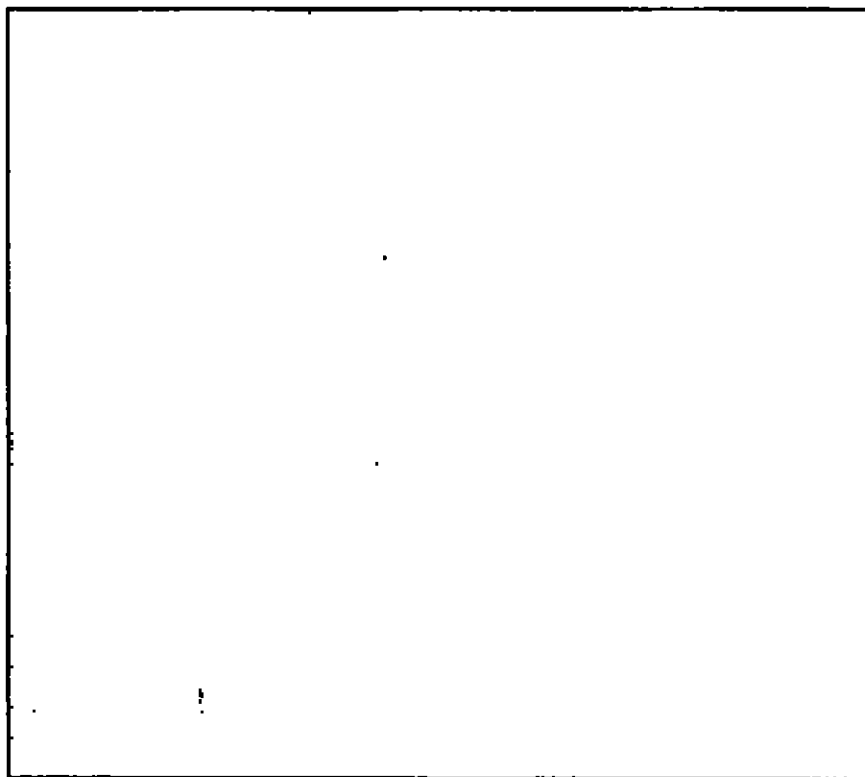
(33) País de Origen
Estados Unidos de América

(32) Fecha
13 de abril de 2000

(31) Número de Solicitud
09/549.222

9 Comprobante de pago N 07 - 30.854 Fecha 17 de abril de 2007

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso *Registro No. 17.398.*
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros *"Opinión escrita"*

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente**NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBEFIRMA: *Jimena Escobar Uribe*

As. 2481/PCT Bis 1

C.C. 39.779.452 de Usaquén

T.P. 68.228

2481
102

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 30,854
FECHA : ABRIL 17 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	63069516	17/04/2007	8,312,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

103

INVENTORES

1.)

KALB, Oskar

(79539 Lörrach, Alemania);

2.)

VALAZZA, Stephen

(Matawan, New Jersey 07747, Estados Unidos de América).

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
NOVARTIS AG, sociedad constituida de conformidad
con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35,
CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente
para la invención titulada **“GRÁNULOS QUE
COMPRENDEN FLUVASTATINA”**.

Clase: A61


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen
T.P. 68.228
Cod. 5376
EUA/ra.

Resumen

Gránulos que comprenden fluvastatina e hidroxipropilmetil celulosa que son estables al color con periodos prolongados de almacenamiento.

GRÁNULOS QUE COMPRENDEN FLUVASTATINA

Esta invención se refiere a composiciones, por ejemplo formulaciones para liberación sostenida, de fluvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La fluvastatina es un miembro de una clase de fármacos comúnmente referidos como inhibidores de la reductasa HMG CoA (algunas veces llamados "estatinas"). Las estatinas se usan para reducir los niveles de colesterol de la sangre en pacientes que necesiten de tal tratamiento. El sitio de acción de las estatinas es el hígado. Las formas de liberación rápida convencionales de las estatinas, aquellas que liberan la estatina dentro de alrededor de 2 horas, tienen efectos laterales moderados asociados con la entrega sistémica de la estatina. Las estatinas aparecen para entrar en la circulación sistémica debido a la concentración relativamente alta de la estatina que entra en el hígado en un espacio de tiempo relativamente corto que tiende a saturar el hígado de tal manera que algo de la estatina no se metaboliza en el primer paso.

La fluvastatina puede usarse en forma de ácido libre, en su forma de éster, o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, sales de sodio, sales de calcio, y sales de éster. Se usa preferiblemente la sodio fluvastatina.

Las formulaciones de liberación sostenida se han sugerido como un medio para prevenir o aliviar los efectos laterales o asociados

con la entrada sistémica de las estatinas-lovastatinas, simvastatinas y pravastatinas (ver EP 0 375 156).

Varios métodos que proporcionan formulaciones de liberación sostenida se han propuesto en la técnica. Uno de tales medios es el uso de ciertos excipientes en una matriz que modifica la liberación de un agente dispersado dentro de tal matriz. Se han sugerido los polímeros de hidroxipropil metil celulosa (HPMC) como excipientes que modifican la liberación, ya sea solos o en combinación con otros materiales, en formulaciones de liberación sostenida para usarse con una amplia variedad de agentes activos que incluyen los inhibidores de la reductasa HMG CoA, ver por ejemplo, US 4,369,172, US 4,357,469, US 4,226,849 y US 4,389,393. Se piensa que estas formulaciones contienen polímeros HPMC que prolongan la liberación del fármaco al formar una matriz gelatinosa durante su exposición al medio acuoso del estómago, lo que previene o retarda el ingreso del medio acuoso al estómago en la forma de dosis, y por ello previene su desintegración rápida. La matriz de gel se piensa que se forma como resultado de la hidratación del polímero HPMC. Sin embargo, la solicitante no ha encontrado ninguna sugerencia de que la hidratación del HPMC ocurra durante el almacenamiento de composiciones farmacéuticas, por ejemplo en forma de dosis orales, que contienen HPMC. Además, aunque ocurra o no la hidratación durante el almacenamiento, ninguno de los documentos anteriormente mencionados se refieren a ningún problema de estabilidad asociado con el uso de HPMC y en particular inestabilidad en el color.

La solicitante ha encontrado sorprendentemente, por lo tanto, que las composiciones farmacéuticas que comprenden polímeros HPMC que forman dominios tipo gel durante su almacenamiento durante un periodo prolongado, por ejemplo durante más de 2 años que los dominios, aún más sorprendentemente estaban más altos en color. Aunque esta decoloración deja la forma de dosis con una apariencia de manchas desiguales, de aspecto desagradable, no tiene consecuencia en la seguridad y eficacia de las formas de dosis. Sin embargo, la apariencia moteada puede perturbar a los pacientes y llevar a una pobre aceptación del paciente.

Hay una necesidad, por lo tanto, de proporcionar composiciones farmacéuticas de fluvastatina, por ejemplo para liberación sostenida, que sean de color estable durante periodos prolongados de almacenamiento, por ejemplo un almacenamiento de aún más de 2 años.

De conformidad con la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas, por ejemplo formas de dosis orales, que comprenden fluvastatina, HPMC y opcionalmente otros excipientes farmacéuticos que son estables en color durante periodos prolongados de almacenamiento, por ejemplo, un almacenamiento de más de 2 años.

Como se usa en lo anterior, "estable en color" se usa en conexión con composiciones farmacéuticas, por ejemplo formas de dosis orales, que se toma para significar que la composición farmacéutica en la cual la decoloración moteada descrita anteriormente

se previene substancialmente o está presente a niveles no detectables por la inspección visual, esto es, la decoloración moteada es ya sea débil como para no ser aparente o es capaz de enmascarse o disfrazarse por uno o más excipientes, por ejemplo agentes de color.

5 La presencia de dominios tipo gel puede detectarse solo por la apariencia visual. Sin embargo, también puede detectarse usando técnicas analíticas conocidas, por ejemplo microcalorimetría. La microcalorimetría puede detectar cualquier flujo de calor, por ejemplo un exotérmico como resultado de interacciones de los
10 excipientes, por ejemplo un exotérmico asociado con la hidratación del HPMC. Es una característica de las composiciones farmacéuticas de la invención que exhiban un flujo de calor significativo, esto es, un flujo de calor de más de 5 microvatios, por ejemplo hasta 59 microvatios, más particularmente 19 hasta 59 microvatios, durante un periodo
15 relativamente largo de tiempo, por ejemplo un periodo de 48 horas, cuando se someten a una prueba de tensión a 40°C y una humedad relativa del 75%. La prueba de tensión puede llevarse a cabo en un microcalorímetro isotérmico (CSC Corporation, Provo, Utah) colocado a 40°C. La composición farmacéutica puede someterse a una humedad
20 relativa ambiental del 75%, por ejemplo al preparar minihidrostatos con el uso de una solución de cloruro de sodio dentro de insertos de viales de polipropileno de 250 microlitros.

 Como se establece anteriormente, la estabilidad al color puede realizarse al prevenir o modular substancialmente la formación
25 de geles de HPMC. Un medio para realizar el objeto de la estabilidad

del color puede ser al reducir los niveles de humedad ambiental que rodean las composiciones farmacéuticas durante el almacenamiento. La solicitante ha encontrado que las composiciones farmacéuticas, por ejemplo formas de dosis orales, almacenadas bajo condiciones tales que la humedad relativa no exceda el 75%, más preferiblemente no más del 60%, por ejemplo 40 hasta 60% a una temperatura de entre 25°C y 40°C, exhibe una tendencia marcadamente reducida hacia la decoloración.

En consecuencia, la presente invención proporciona un método para prevenir o reducir sustancialmente la formación de geles de HPMC hidratado en composiciones farmacéuticas que comprenden fluvastatina, HPMC y opcionalmente otros excipientes farmacéuticos que comprende la etapa de almacenar las composiciones farmacéuticas a una humedad relativa que no exceda el 75% y una temperatura de entre 25°C y 40°C.

El tipo de empaque empleado también puede reducir la decoloración. Aunque puede emplearse un empaque convencional en ampollitas, por ejemplo ampollitas Triples TPX, se prefiere usar botellas de polietileno de alta densidad (HDPE). Las composiciones farmacéuticas como por ejemplo formas de dosis orales, como se describen anteriormente, empacadas en botellas de HDPE pueden exhibir sustancialmente ninguna decoloración asociada con la formación de geles HPMC. Las composiciones farmacéuticas, por ejemplo formas de dosis orales, como se describen anteriormente

empacadas en botellas de HDPE forman otro aspecto de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas, por ejemplo formas de dosis orales, de conformidad con la invención, pueden formularse en cualquier forma convencional, por ejemplo polvos, gránulos / gránulos, cápsulas o tabletas. Las composiciones farmacéuticas preferidas pueden estar en forma de tabletas.

Las composiciones farmacéuticas, por ejemplo formas de dosis orales, descritas anteriormente, pueden formarse de una masa granulada que comprende fluvastatina, HPMC y opcionalmente otros excipientes comúnmente usados en la composición farmacéutica, por ejemplo formas de dosis orales, por ejemplo tabletas. Sorprendentemente, la solicitante ha encontrado que entre más fino es el tamaño medio de partícula de la masa granulada, menor la intensidad en la decoloración moteada observada. La solicitante considera que la estabilidad del color incrementada observada cuando el tamaño de partícula medio se disminuye, puede deberse a la capacidad de los gránulo finos para formar un compacto más apretado cuando se comprimen, reduciendo por ello la incidencia y el tamaño de cualquier falla en la masa compactada. Como los geles de HPMC se piensa que se forman en estos huecos, a menor su número y/o su tamaño, menor la tendencia a formar estos geles.

Las composiciones farmacéuticas preferidas son tabletas que se forman de gránulos que tienen un tamaño de partícula granulado medio de menos de alrededor de 200 micrones, por ejemplo,

alrededor de 20 micrones y menos de 125 micrones, más particularmente 100 hasta 125 micrones, como se determina por el análisis de tamizado. Sin embargo, la contribución en la técnica es el reconocimiento de una correlación entre el tamaño de gránulo y la incidencia y naturaleza de la decoloración. Se considera que el técnico experto entenderá que para diferentes mezclas de excipiente, por ejemplo cantidades de polímero HPMC, la incidencia y naturaleza de la decoloración puede variar dentro de este rango preferido, y de hecho, la decoloración puede estar ausente o ser visualmente insignificante fuera de los rangos antes mencionados. Sin embargo, con no más de una experimentación de rutina, la persona experta será capaz de determinar un tamaño de gránulo apropiado para una mezcla de excipiente dada.

Los gránulos como se describe anteriormente y las composiciones farmacéuticas, por ejemplo tabletas hechas de los mismos, son aspectos adicionales de la presente invención. En consecuencia, la presente invención proporciona gránulos que comprenden fluvastatina, HPMC y opcionalmente otros excipientes farmacéuticos y para composiciones farmacéuticas que comprenden los gránulos comprimidos que comprenden fluvastatina, HPMC y opcionalmente otros excipientes farmacéuticos, en donde los gránulos tienen un tamaño de partícula de gránulo medio de menos de alrededor de 200 micrones, por ejemplo menos de 125 micrones, más particularmente 100 hasta 125 micrones.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método para prevenir o reducir substancialmente la formación de geles de HPMC hidratado en una composición farmacéutica, que comprende fluvastatina, HPMC y opcionalmente otros excipientes farmacéuticos que comprenden la etapa de comprimir los gránulos que comprenden fluvastatina y HPMC, en donde los gránulos tienen un tamaño de partícula medio de menos de 200 micrones.

En una modalidad adicional, los solicitantes han encontrado que la formación de geles de HPMC hidratado en los gránulos, como se describe anteriormente, almacenados bajo condiciones tales que la humedad relativa no exceda el 75%, más preferiblemente no más del 60%, por ejemplo 40 hasta 60% a una temperatura de entre 25°C y 40°C, se previene o se reduce substancialmente. Los gránulos son substancialmente estables al color bajo estas condiciones. En consecuencia, la presente invención proporciona un método para prevenir o reducir substancialmente la formación de geles de HPMC hidratado en gránulos como se describe anteriormente, que comprende la etapa de almacenar los gránulos a una humedad relativa que no exceda el 75% y a una temperatura de entre 25°C y 40°C.

La reducción de los niveles de humedad que rodean los gránulos o composiciones farmacéuticas, por ejemplo formas de dosis orales, durante su almacenado y el uso de gránulos finos como se describe anteriormente, pueden usarse solos o en combinación para alcanzar los objetivos de la presente invención.

Como es claro de la definición proporcionada arriba, los gránulos y las composiciones farmacéuticas pueden ser "estables en color" a pesar de que pueden contener cantidades significantes de gel de HPMC, de tal manera que la decoloración moteada sería
5 completamente aparente si no fuera por la presencia de un agente de coloración que disfraza tal decoloración.

En consecuencia, la invención proporciona, en otro de sus aspectos, gránulos y composiciones farmacéuticas que comprenden i) fluvastatina, HPMC y opcionalmente otros excipientes, en donde la
10 composición comprende dominios de gel HPMC, y ii) un agente de coloración que proporcionado en cantidades suficientes para disfrazar cualquier decoloración moteada asociada con los dominios de gel HPMC.

La fluvastatina se conoce que exhibe una tendencia a la
15 fotodegradación para dar un producto de degradación altamente coloreado. Aunque esta degradación es ligera y no tiene consecuencias en la eficacia y seguridad de las formas de dosis que contienen fluvastatina, se prefiere emplear un agente de coloración para disfrazar cualquier decoloración asociada con esta
20 fotodegradación. Sin embargo, como la fluvastatina se dispersa típicamente de manera esencialmente uniforme alrededor de los gránulos o composiciones farmacéuticas, cualquier decoloración de este tipo tiende a ser suave y uniforme. Esta decoloración suave, dispersa, puede, por lo tanto, disfrazarse simplemente al usar agentes
25 de coloración convencionales en cantidades relativamente bajas. Esto

es afortunado, ya que las cantidades de agente de coloración, por ejemplo óxidos de hierro, que pueden emplearse en formulaciones farmacéuticas, son estrictamente controladas por las autoridades reguladoras. Por ejemplo, en el caso de pigmentos de ácido de hierro, la cantidad de hierro elemental aceptable para la ingestión actualmente se coloca en 5 mg/día por la FDA.

Sin embargo, en contraste con la decoloración asociada con la fotodegradación de la fluvastatina, la decoloración asociada con la formación del gel HPMC tiende a ocurrir en dominios aleatorios, discretos. La decoloración tiende por lo tanto, a ser más concentrada y por lo tanto más intensa, e irregular y de tal manera es más difícil de disfrazar. Como tal, los agentes de coloración convencionales empleados en cantidades relativamente pequeñas no proporcionan una cobertura adecuada.

La solicitante, por lo tanto se ha enfrentado con el problema de enmascarar la apariencia desagradable, moteada, todavía al mismo tiempo que se mantiene la cantidad de agente colorante, en particular material colorante que contiene hierro, tan baja como sea posible.

En consecuencia, la invención proporciona en otro de sus aspectos gránulos y una composición farmacéutica, por ejemplo una forma de dosis oral, que comprende i) fluvastatina, y opcionalmente otros excipientes, y ii) un recubrimiento en donde tal recubrimiento comprende un agente de color presente en cantidades suficientes para

enmascarar cualquier decoloración moteada asociada con la formación de gel HMPC.

El párrafo precedente proporciona que el agente colorante está contenido en el recubrimiento. Sin embargo, está dentro del alcance de la presente invención que el agente colorante pueda emplearse en una mezcla con el agente activo y otros excipientes. En tal modalidad, un recubrimiento puede ser opcional.

El agente colorante puede seleccionarse de cualquiera de aquellos agentes colorantes conocidos en la técnica, por ejemplo, pigmentos, en particular cualesquiera de los agentes colorantes conocidos para usarse en preparaciones farmacéuticas son apropiados para usarse en la presente invención, ver por ejemplo "Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition (1994), Eds. Wade and Sélner", en las paginas 130-134. Los agentes colorantes apropiados incluyen dióxido de titanio, óxido de hierro (tanto ferroso como férrico), preferiblemente Fe_2O_3 , opcionalmente en forma hidratada. En una modalidad más preferida, puede usarse una combinación de agentes colorantes, por ejemplo dióxido de titanio y óxido de hierro (II).

Teniendo en cuenta la cantidad de agente colorante que puede emplearse en una forma de dosis unitaria, la cantidad máxima estará sujeta a los límites diarios máximos de agente colorante dado permitido por las autoridades reguladoras, y puede variar debajo de este límite de conformidad con el número de formas de dosis unitaria que se toman por día, por ejemplo donde la forma de dosis es una forma de dosis unitaria dada una vez, o dos veces al día, y el tamaño

de esta. Con estas consideraciones en mente, el técnico experto será capaz de determinar una cantidad apropiada de agente colorante para disfrazar efectivamente cualquier decoloración moteada sin una carga indebida. En una modalidad preferida, el agente colorante puede
5 constituir hasta el 73% en peso con base en el peso total del recubrimiento, más particularmente 17 hasta 30%, por ejemplo 22 hasta 25%. Los porcentajes se refieren para representar el total de agente colorante empleado. Esto es, el agente colorante total puede hacerse en composición con un agente colorante, por ejemplo óxido de
10 hierro (II), o en combinación, por ejemplo dióxido de titanio y óxido de hierro (II).

Los materiales de recubrimiento apropiados incluyen aquellos materiales convencionalmente usados en el recubrimiento de tabletas, gránulos y similares. Los materiales de recubrimiento
15 preferidos son hidrofílicos y permeables a, y/o al menos hasta cierto grado solubles en, agua y fluidos intestinales. Cualesquiera de los materiales de recubrimiento, en particular los recubrimientos elásticos descritos en la técnica, son apropiados para el propósito de la presente invención.

20 Los materiales de recubrimiento como se definen anteriormente pueden usarse en una mezcla con otros excipientes convencionales en formulaciones de recubrimiento, por ejemplo talco o dióxido de silicio, por ejemplo ácido silícico amorfo sintético del tipo Syloid® (Grace), por ejemplo SYLOID 244 FP, o agentes humectantes,
25 por ejemplo los polietilén glicoles o sorbatos antes mencionados.

Los materiales de recubrimiento pueden comprender excipientes adicionales, por ejemplo plastificantes, por ejemplo citrato de trietilo, por ejemplo Citroflex® (Pfizer), triacetina, diferentes ftalatos, por ejemplo dietil o dibutil ftalato, mezclas de mono o di glicéridos del tipo Myvacet® (Eastman), por ejemplo MYVACET 9-40, los polietilenglicoles antes mencionados, por ejemplo que tienen pesos moleculares de aproximadamente desde 6000 hasta 8000, y también copolímeros de bloque óxido de etileno/óxido de propileno del tipo Pluronic® (BASF) o Syriperonic® (ICI), agentes de liberación de 5 moldeo en polvo, por ejemplo, trisilicato de magnesio, almidón o ácido silícico amorfo sintético del tipo SYLOID, por ejemplo SYLOID 244 FP. 10

Los pesos de recubrimiento empleados en los gránulos y composiciones farmacéuticas de conformidad con la invención, pueden variar dentro de límites convencionales en la técnica, y típicamente 15 pueden estar en el rango de alrededor de 1 hasta alrededor de 4% en peso con base en el peso total de la formulación, por ejemplo alrededor de 3% en peso.

En modalidades particularmente preferidas, para una tableta recubierta de 20 mg, el peso del recubrimiento es de alrededor 20 de 2 hasta 2.5 mg, por ejemplo 2.44 mg; para un recubrimiento de tableta de 40 mg, el peso del recubrimiento es de alrededor de 4.5 hasta 5.0 mg, por ejemplo 4.86 mg; para tabletas recubiertas de 80 mg, el peso del recubrimiento es de 9.5 hasta 100 mg, por ejemplo 9.75 mg; y para tabletas recubiertas de 160 mg, el peso del recubrimiento 25 es de alrededor de 12.0 hasta 12.5 mg, por ejemplo 12.3 mg.

Los gránulos y composiciones farmacéuticas, por ejemplo formas de dosis orales, de conformidad con la invención, comprenden, pero no se limitan a, cualesquiera de los polímeros de hidroxipropilmetil celulosa comercialmente disponibles que son apropiados para los
5 propósitos de proporcionar liberación sostenida del agente activo, e incluyen cualesquiera de los materiales referidos en las EP 375156, US 4,369,172, US 4,357,469, US 4,226,849 y US 4,389,393 que se incorporan en la presente para referencia.

Un polímero de HPMC preferido está disponible de Dow
10 Corning bajo el nombre comercial METHOCEL. Preferiblemente el HPMC tendrá un grado de hidroxipropilo (HP de sustitución de hasta alrededor de 12, esto es, el HPMC comprenderá hasta alrededor de 12 por ciento de funcionalidad HP. Más preferiblemente, el HPMC tendrá una funcionalidad HP desde 7 hasta 12 por ciento, más preferiblemente
15 7 hasta 9 por ciento. El HPMC puede tener una viscosidad normal (2.0% HPMC en agua) desde alrededor de 100 hasta 100,000 centipoises y un peso molecular promedio en número de alrededor de 20,000 hasta alrededor de 170,000. Un HPMC particularmente preferido es METHOCEL K100LV, más preferiblemente METHOCEL
20 K100VP CR, que tiene un peso molecular promedio en número de alrededor de 20,000 hasta alrededor de 30,000. los métodos para elaborar tales polímeros HPMC son bien conocidos en la técnica.

Los polímeros HPMC pueden emplearse por ejemplo en cantidades suficientes para asegurar la liberación sostenida de la
25 fluvastatina. Por "liberación sostenida" significa que la fluvastatina se

libera de la composición durante un periodo de tiempo extendido, por ejemplo mayor a alrededor de 6 horas. En una composición farmacéutica preferida, se libera al menos de alrededor de 80% en peso de fluvastatina en las primeras 8 horas después de la ingestión de la composición farmacéutica, con el resto de la fluvastatina a liberarse posteriormente. En composiciones más preferidas, se libera menos de alrededor del 15% en peso de fluvastatina después de 0.5 horas después de la ingestión, desde alrededor de 10 hasta 50% en peso se libera dentro de 2 horas después de la ingestión, y alrededor de 40 hasta 60% se libera después de 6 horas.

Preferiblemente, los gránulos y la composición farmacéutica, por ejemplo formas de dosis orales, de conformidad con la invención, comprenden alrededor de 15 hasta alrededor del 50% en peso de HPMC con base en el peso total de la composición, más preferiblemente alrededor de 20 hasta 40%. El HPMC y un polímero hidrofílico no iónico (discutido posteriormente) se presentan preferiblemente en una relación en peso de HPMC:polímero no iónico de alrededor de 10:1 hasta alrededor de 3:1, más preferiblemente 7:1 hasta 5:1, aún más preferiblemente 6:1.

Aunque el HPMC es un excipiente útil para asegurar la liberación sostenida de la fluvastatina de una composición farmacéutica, la solicitante ha encontrado que las formulaciones de liberación sostenida convencionales que contienen HPMC solo como el excipiente que modifica la relación, puede, no obstante, exhibir una liberación inicial prematura o explosiva del fármaco de fluvastatina.

Por "liberación prematura" significa que una cantidad substancial de fluvastatina puede liberarse en un periodo de tiempo corto después de la ingestión, de tal manera que la cantidad de agente activo liberado al sitio de acción está arriba del nivel terapéutico. Mientras que esto puede no tener ninguna consecuencia para la eficacia de la sustancia fármaco, puede haber efectos laterales tóxicos resultantes asociados con rebasar la dosis terapéutica. Sorprendentemente, la solicitante ha descubierto que la liberación prematura puede evitarse o disminuirse si los gránulos o la composición farmacéutica, por ejemplo forma de dosis oral, comprende adicionalmente al menos un polímero hidrofílico no iónico.

Los polímeros hidrofílicos no iónicos usados en los gránulos y composiciones farmacéuticas de conformidad con la invención, pueden seleccionarse del grupo que consiste de hidroxietilcelulosa (HEC) que tiene un peso molecular promedio en número desde 90,000 hasta 1,300,000, preferiblemente alrededor de 1,000,000 hasta alrededor de 1,300,000; hidroxipropil celulosa (HPC) que tiene un peso molecular promedio en número de 370,000 hasta 1,500,000, preferiblemente 850,000 hasta 1,500,000, más preferiblemente 1,000,000 hasta 1,200,000 y óxido de poli(etileno) (PEO) que tiene un peso molecular promedio en número de alrededor de 100,000 hasta 500,000, preferiblemente 150,000 hasta 300,000, más preferiblemente 200,000.

Ejemplos de polímeros HEC están comercialmente disponibles de Hercules Incorporated, Aqualon Division bajo el nombre

comercial NATROSOL 250H o NATROSOL 250L. Ejemplos de polímeros HPC también están disponibles de Hercules Incorporated, Aqualon Division bajo el nombre comercial KLUCEL o KLUCEL HXF, y ejemplos de polímero PEO están disponibles de Union Carbide Corporation bajo el nombre comercial POLIOX. Los métodos para elaborar los polímeros hidrofílicos no iónicos hasta ahora descritos se conocen por aquellos expertos en la técnica. Los polímeros hidrofílicos no iónicos pueden emplearse en gránulos y composiciones farmacéuticas de conformidad con la invención en cantidades en el rango desde 1 hasta alrededor de 20% en peso, preferiblemente alrededor de 3 hasta 12% en peso, más preferiblemente alrededor de 4 hasta 7% en peso con base en el peso total de los gránulos o la composición farmacéutica. El polímero hidrofílico no iónico está presente en una cantidad suficiente para prevenir la liberación prematura de fluvastatina.

Las composiciones farmacéuticas, por ejemplo formas de dosis orales, de conformidad con la invención pueden comprender otros excipientes que sirven para facilitar el procesamiento y/o proporcionan propiedades aumentadas de las composiciones farmacéuticas, incluyendo los excipientes de tabletas bien conocidos tales como aglutinantes, por ejemplo gelatina, gomas sintéticas y naturales, polivinil pirrol(idona), desintegrantes (por ejemplo croscarmelosa, crospovidona, glicolato de almidón de sodio), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, aceites vegetales hidrogenados, cera de carnuba), agentes de flujo (por ejemplo dióxido

de silicio), anti-adherentes o mejoradores de flujo (por ejemplo talco) así como endulzantes, rellenos, saborizantes y antioxidantes.

Como la fluvastatina es sensible a un medio ácido, es convencional el incluir un agente de basificación para impartir un pH de al menos alrededor de 9. Puede usarse cualquier agente de basificación conocido para establecer formulaciones que contienen inhibidores de la reductasa HMG-CoA. La solicitante ha encontrado sorprendentemente que en las composiciones farmacéuticas que comprenden un agente basificante típico, por ejemplo carbonato o bicarbonato de potasio, y polivinilpirrolidona y fluvastatina, hay una tendencia a la decoloración durante el almacenamiento. Esta decoloración, en la forma de manchas oscuras, se distingue de la que se describe anteriormente y es el resultado de la acción del ácido carbónico generado in situ en el agente activo o excipientes (el ácido carbónico se forma como un producto de degradación del carbonato o bicarbonato de potasio en presencia de PVP y humedad ambiental). El mantener la decoloración asociada con el HPMC, esta decoloración no afecta la seguridad y la eficacia de las composiciones farmacéuticas y posiblemente se enmascaran al adoptar las mismas precauciones como se describe anteriormente.

La estructura y método de manufactura de la fluvastatina se describe en las solicitudes de patente Europea EP-A-114027 y EP-A-547000, que se incorporan en la presente para referencia.

Las composiciones farmacéuticas, por ejemplo formas de dosis orales, de conformidad con la invención, pueden elaborarse de

conformidad con la cualesquiera de los procedimientos conocidos en la técnica. En el caso de tabletas, estas pueden formarse por un proceso que forma otro aspecto de esta invención, y que comprende la etapa de una granulación acuosa de alto esfuerzo cortante del agente activo y los excipientes de tableta.

Los gránulos se producen en una manera conocida per se, por ejemplo con el uso de métodos acuosos de granulación para la producción de gránulos "aglomerados" o gránulos "desmenuzados".

Los métodos para la formación de gránulos aglomerados operan continuamente y comprende, por ejemplo, atomizar simultáneamente la masa de granulación con una solución de granulación y secar, por ejemplo en un granulador de cilindro, en un granulador de recipiente, o en un granulador de disco, en un lecho fluidizado, por secado por atomizado o solidificado por atomizado, u operar continuamente, por ejemplo, en un lecho fluidizado, en un mezclador de lote o en un cilindro de secado por atomizado.

Se prefieren los métodos para la producción de gránulos desmenuzados, que puede llevarse a cabo discontinuamente y en el cual la masa de granulación forma primero un agregado húmedo con la solución de granulación, cuyo agregado se tritura o forma en gránulos del tamaño de partícula deseado con el uso de métodos de granulación conocidos, los gránulos se secan después. Los granuladores apropiados incluyen, por ejemplo un granulador Alexander.

La masa de granulación consiste de ingrediente activo triturado, preferiblemente molido y los excipientes mencionados arriba.

Dependiendo del método usado, la masa de granulación puede estar en la forma de una pre-mezcla o puede obtenerse al mezclar el ingrediente activo en uno o más excipientes o mezclar los excipientes en el ingrediente activo. Los gránulos húmedos se secan
5 preferiblemente, por ejemplo de la manera descrita por el secado por atomizado o en un lecho fluidizado.

La compresión para formar núcleos de tabletas puede llevarse a cabo en máquinas formadoras de tabletas convencionales, por ejemplo, excéntricas, por ejemplo EK-O Korsch, y máquinas
10 giratorias que forman tabletas. Los núcleos de tableta pueden ser de varias formas, por ejemplo redonda, ovalada, oblonga, cilíndrica etc., y diferentes tamaños, dependiendo de la cantidad de ingrediente activo empleada.

Ahora siguen una serie de ejemplos que sirven para
15 ilustrar la invención.

Ejemplo 1.

Se calcula y pesa una porción de sodio fluvastatina. Se pesa bicarbonato de potasio, celulosa microcristalina, povidona, HPC y
20 HPMC y se colocan en recipientes etiquetados individuales. Se coloca después un exceso de 20 por ciento de la cantidad de lote de OPADRY Amarillo, YS-1-6347-G, en un recipiente etiquetado. La celulosa microcristalina, sodio fluvastatina, povidona, HPC, y HPMC se transfieren, en este orden, en un granulador mezclador Collette Gral y
25 se mezcla durante 5 minutos con el ranurador a baja velocidad y el

quebrador apagado. La mezcla resultante se pasa a través de un tamiz de 0.033 pulgadas (0.8382 mm) con el uso de un molino de tornado con navajas delanteras y a baja velocidad. El material tamizado se mezcló nuevamente en el granulador mezclador Collette Gral con el
5 ranurador a baja velocidad y el quebrador apagado.

Se disolvió bicarbonato de potasio en agua purificada hasta que se obtiene una solución homogénea clara. La solución de bicarbonato de potasio se combina después con el material tamizado, y la mezcla resultante se granuló en un granulador mezclador Collette
10 Gral con el ranurador a alta velocidad y el quebrador a baja velocidad. Después de agregar la solución anterior, la granulación continuará durante 30 segundos con el ranurador a alta velocidad y el quebrador a baja velocidad y durante otros 30 segundos con el ranurador a alta velocidad y el quebrador a alta velocidad. La mezcla granulada se secó
15 después en un secador de lecho fluidizado con el uso de una temperatura de entrada dirigida de 50°C hasta que se obtiene un LOD de 2 por ciento hasta 3 por ciento.

Los gránulos secos se pasan después a través de un tamiz de 1/16 pulgadas (1.59 mm) con el uso de un molino de tornado con navajas delanteras y a baja velocidad. Una cantidad de estearato de
20 magnesio con base en la proporción del rendimiento actual de la etapa de tamizado de 1/16 pulgadas (1.59 mm) para el rendimiento teórico de la misma etapa, se calcula y pesa. El estearato de magnesio pesado se pasa después a través de un tamiz de malla 60 y se mezcla con los
25 gránulos secos en un mezclador de caída libre y la mezcla de

granulación resultante se descarga en un cilindro etiquetado rayado plástico. La mezcla de granulación se comprime después en tabletas y las tabletas se desempolvan, se pasan a través de un verificador de metal, y se almacenan en un cilindro etiquetado, de plástico.

5 Para recubrir las tabletas, se mezcla el OPADRY Amarillo con una cantidad requerida de agua purificada para obtener una suspensión del 10 p/p. Las tabletas se transfieren a un recipiente recubierto y se entibian hasta una temperatura de 40-45°C. la suspensión OPADRY Amarilla se agrega después, para cubrir por
10 atomizado las tabletas hasta que se alcanza un 3 por ciento en peso sólido ganado por tableta. El atomizado de recubrimiento se cierra, y las tabletas se recubren por el cierre del calor del recipiente y se recubren sacudiendo el recipiente durante 5 minutos.

15 Ejemplo 2

 Una porción de sodio fluvastatina se calcula y pesa. Se pesan bicarbonato de sodio, celulosa microcristalina, povidona, HPC, y HPMC y se colocan en recipientes etiquetados separadamente individuales. Un exceso de 20 por ciento en peso de la cantidad del
20 lote de OPADRY Amarillo, 00F12953, se coloca después en un recipiente etiquetado. La celulosa microcristalina, sodio fluvastatina, povidona, HPC, y HPMC se transfirieron, en tal orden, en un granulador mezclador Collette Gral y se mezcló durante 5 minutos con el ranurador a baja velocidad y el quebrador apagado. La mezcla
25 resultante se pasó a través de un tamiz de 0.9 mm con el uso de un

molino Fitz Patrick con navajas delanteras y a velocidad media. El material tamizado se mezcló después nuevamente con el ranurador a baja velocidad y el quebrador apagado.

Se disolvió bicarbonato de potasio en agua purificada hasta que se obtiene una solución homogénea. La solución de bicarbonato de potasio se combinó después con el material tamizado, y la mezcla resultante se granuló en un granulador mezclador Collette Gral con el ranurador a alta velocidad y el quebrador a baja velocidad. Después de agregar la solución anterior, la granulación continuó durante 30 segundos con el ranurador a alta velocidad y el quebrador a baja velocidad y durante otros 30 segundos con el ranurador a alta velocidad y el quebrador a baja velocidad. La mezcla granulada se seca después en un secador de lecho fluidizado con el uso de una temperatura de entrada objetivo de 50°C hasta que se obtiene un LOD de 2.5 por ciento hasta 3.5 por ciento.

Los gránulos secos se pasan a través de una tamiz de 1.5 mm con el uso de un molino Fitz Patrick con navajas delanteras y a velocidad media. Una cantidad de estearato de magnesio con base en la proporción del rendimiento actual de la etapa de tamizado de 1.5 mm al rendimiento teórico de la misma etapa, se calcula y se pesa. El estearato de magnesio pesado se pasa después a través de un tamiz de 1.5 mm con el uso de un molino Fitz Patrick con navajas delanteras y a velocidad media, y se mezcla con los gránulos secos en un mezclador de calda libre y la mezcla de granulación resultante se descarga en un cilindro etiquetado rayado plástico. La mezcla de

granulación se comprime después en tabletas y las tabletas se desempolvan, se pasan a través de un checador de metal, y se almacenan en un cilindro de plástico, etiquetado.

Para el recubrimiento de las tabletas, el OPADRY Amarillo se mezcla con la cantidad requerida de agua purificada para obtener una suspensión de 15 por ciento en p/p. Las tabletas se transfieren a un recipiente de recubrimiento y se entibian a una temperatura de 40-45°C. Se agrega después la suspensión OPADRY Amarillo, para recubrir por atomizado las tabletas hasta que se alcanza un 3 por ciento en peso sólido ganado por tableta. El atomizado de recubrimiento se cierra, y las tabletas se enfrían por el apagado del calor del recipiente y la sacudida del recipiente durante 5 minutos.

Ejemplo 3.

Se combinan 84.24 mg de sodio fluvastatina con los siguientes excipientes de conformidad con el método descrito en el Ejemplo 1 y 2 para proporcionar una forma de dosis sencilla descrita en la Tabla 1:

TABLA 1

Sodio fluvastatina	84.24 mg
Bicarbonato de potasio, USP	8.42 mg
Celulosa microcristalina, NF, PH 101 (AVICEL)	111.26 MG
Povidona USP	4.88 mg
HPC, NF (KLUCEL HXF)	16.25 mg
HPMC, USP (METHOCEL K 100LVP CR)	97.50 mg

Estearato de magnesio	2.44 mg
OPADRY Amarillo	9.75 mg

5 El OPADRY Amarillo (00F12953) consiste de HPMC 2910 3 cps (72% p/p); dióxido de titanio (21.413% p/p); PEG 8000 (4.0% p/p); y óxido de hierro amarillo (2.587%p/p) (óxidos de TiO_2 + FeO_2 al 24%).

La formulación de la Tabla 1 produce composiciones farmacéuticas y gránulos que no muestran señales de decoloración moteada.

10 Cuando el OPADRY Amarillo (00F22737) consiste de 3 cps de HPMC 2910 (80% p/p); dióxido de titanio (14.080% p/p); PEG 8000 (4.0% p/p); y óxido de hierro amarillo (1.920% p/p) (óxidos de TiO_2 + FeO_2 al 16%), las composiciones farmacéuticas exhiben una decoloración moteada, desigual).

132

Reivindicaciones.

1. Gránulos que comprenden fluvastatina e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), que son estables al color en periodos prolongados de almacenamiento, que comprenden un revestimiento caracterizado porque dicho revestimiento comprende hasta 73% en peso de un agente colorante con base en el peso total del revestimiento.

2. Los gránulos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los gránulos tienen un tamaño medio de partícula de menos de 200 micras.

3. Los gránulos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizados porque el revestimiento comprende de 17 al 30 % en peso de un agente colorante con base en el peso total del revestimiento.

4. Los gránulos que comprenden fluvastatina e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) que son estables en color para periodos prolongados de almacenamiento, caracterizados porque los gránulos tienen un tamaño medio de partícula de menos de 200 micras.

5. Los gránulos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la forma de una forma de dosis oral.

6. Los gránulos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizados porque la hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) comprende hasta 12 por ciento de funcionalidad de hidroxipropilo y tiene un peso molecular promedio en número de 20,000 hasta 170,000.

7. Los gránulos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizados porque la hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) está presente en cantidades desde 15 hasta 50% en peso con base en el peso total de la composición.

8. Los gránulos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que adicionalmente comprenden un polímero hidrofílico no iónico seleccionado de hidroxietil celulosa o hidroxipropil celulosa.

9. Los gránulos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizados porque la relación de HPMC al polímero no hidrofílico es de 10:1 a 3:1.

10. Los gránulos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizados porque la fluvastatina está en la forma de sodio fluvastatina.

11. Un método para prevenir o reducir substancialmente la formación de geles de hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) hidratada en gránulos que comprenden fluvastatina e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), que comprende la etapa de almacenar los gránulos a una
5 humedad relativa que no exceda el 75% y a una temperatura de entre 25°C y 40°C.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la fluvastatina es sodio fluvastatina.

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/EP 0 1 / 0 4 2 0 4	
International Application No.	
(11 04 2001)	11 APR 2001
International Filing Date	
EUROPEAN PATENT OFFICE PCT INTERNATIONAL APPLICATION	
Name of receiving Office and "PCT International Application"	
Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum)	4-31358A

Box No. I TITLE OF INVENTION	
Pharmaceutical Compositions	
Box No. II APPLICANT	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
Novartis AG Schwarzwaldallee 215 4058 Basel CH	☐ This person is also inventor Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No.
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	This person is: ☒ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
BECKER, Konrad Novartis AG Corporate Intellectual Property Patent & Trademark Department 4002 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No.
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Continuation of Box No. III		FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) KALB, Oskar Belchenstrasse 7 79539 Lörrach DE		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
State (that is, country) of nationality: DE		State (that is, country) of residence: DE	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) VALAZZA, Stephen 10 Porsche Drive Matawan NJ 07747 US		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)		This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)		This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.			

Continuation of Box No. III		FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) KALB, Oskar Belchenstrasse 7 79539 Lörrach DE		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
State (that is, country) of nationality: DE		State (that is, country) of residence: DE	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) VALAZZA, Stephen 10 Porsche Drive Matawan NJ 07747 US		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) 		This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) 		This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.			

Box No.V DESIGNATION OF STATES

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a) (mark the applicable check-boxes; at least one must be marked):

Regional Patent

- ☒ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH and LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☒ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line).....

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | |
|--|--|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☒ LC Saint Lucia |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ LK Sri Lanka |
| ☒ AL Albania | ☒ LR Liberia |
| ☒ AM Armenia | ☒ LS Lesotho |
| ☒ AT Austria | ☒ LT Lithuania |
| ☒ AU Australia | ☒ LU Luxembourg |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ LV Latvia |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ MA Morocco |
| ☒ BB Barbados | ☒ MD Republic of Moldova |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ MG Madagascar |
| ☒ BR Brazil | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia |
| ☒ BY Belarus | ☒ MN Mongolia |
| ☒ BZ Belize | ☒ MW Malawi |
| ☒ CA Canada | ☒ MX Mexico |
| ☒ CH and LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ MZ Mozambique |
| ☒ CN China | ☒ NO Norway |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ CU Cuba | ☒ PL Poland |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ PT Portugal |
| ☒ DE Germany | ☒ RO Romania |
| ☒ DK Denmark | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ DM Dominica | ☒ SD Sudan |
| ☒ DZ Algeria | ☒ SE Sweden |
| ☒ EE Estonia | ☒ SG Singapore |
| ☒ ES Spain | ☒ SI Slovenia |
| ☒ FI Finland | ☒ SK Slovakia |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ GD Grenada | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ GE Georgia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ GH Ghana | ☒ TR Turkey |
| ☒ GM Gambia | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ HR Croatia | ☒ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ HU Hungary | ☒ UA Ukraine |
| ☒ ID Indonesia | ☒ UG Uganda |
| ☒ IL Israel | ☒ US United States of America |
| ☒ IN India | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ IS Iceland | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ JP Japan | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ KE Kenya | ☒ ZA South Africa |
| ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | |
| ☒ KR Republic of Korea | |
| ☒ KZ Kazakhstan | |

Check-box reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- ☒ CO Colombia (from 28.02.2001)

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Supplemental Box *If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. If, in any of the Boxes, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No. ..." [indicate the number of the Box] and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:

- (i) If more than two persons are involved as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;
 - (ii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;
 - (iii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;
 - (iv) If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;
 - (v) If, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;
 - (vi) If, in Box No. VI, there are more than three earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI;
 - (vii) If, in Box No. VI, the earlier application is an ARIPO application: in such case, write "Continuation of Box No. VI", specify the number of the item corresponding to that earlier application and indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed.
2. If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.

3. If the applicant claims, in respect of any designated Office, the benefits of provisions of the national law concerning non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty: in such case, write "Statement concerning non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty" and furnish that statement below.

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria)
US (USA)

Continuation of Box No. III

Novartis-Erlindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. is applicant for AT (Austria) only.

Box No. VI PRIORITY CLAIM					☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box
Filing Date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:			
		national application: country	regional application: regional Office	international application: receiving Office	
item (1) 13 April 2000 (13.04.00)	09/549222	US			
item (2)					
item (3)					
☐ The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office) identified above as item(s).					
<i>* Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)). See Supplemental Box.</i>					
Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY					
Choice of International Searching Authority (ISA) (If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):		Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):			
ISA/		Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)			
Box No. VIII CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING					
This international application contains the following number of sheets:		This international application is accompanied by the item(s) marked below:			
request	5	1. ☒	fee calculation sheet		
description (excluding sequence listing part)	13	2. ☒	separate signed power of attorney		
claims	2	3. ☒	copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 36671 + 37586		
abstract	1	4. ☐	statement explaining lack of signature		
drawings	0	5. ☒	priority document(s) identified in Box No VI as item(s): (1)		
sequence listing part of description	0	6. ☐	translation of international application into (language):		
Total number of sheets	21	7. ☐	separate indications concerning deposited microorganism or other biological material		
		8. ☐	nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form		
		9. ☐	other (specify):		
Figure of the drawings which should accompany the abstract: —		Language of filing of the international application: English			
Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT					
Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request)					
In the name of the applicants The representative  BECKER, Konrad, AV 36671 + 37586					

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application: 11.04.01	11 APR 2001
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	2. Drawings: ☐ received ☐ not received:
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA/	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 October 2001 (25.10.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/78680 A2

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 9/00

(21) International Application Number: PCT/EP01/04204

(22) International Filing Date: 11 April 2001 (11.04.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09/549,222 13 April 2000 (13.04.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT]; Brunner Strasse 59, 1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KALB, Os-
kar [DE/DE]; Belchenstrasse 7, 79539 Lörrach (DE).
VALAZZA, Stephen [US/US]; 10 Porsche Drive,
Matawan, NJ 07747 (US).
- (74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Corporate
Intellectual Property, Patent & Trademark Department,
CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW). Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR). OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 01/78680 A2

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(57) Abstract: Pharmaceutical compositions comprising fluvastatin, HPMC and optionally other pharmaceutical excipients which are colour-stable upon prolonged periods of storage.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-31358A	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP 01/04204	International filing date (day/month/year) 11/04/2001	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 13/04/2000
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING FLUVASTATIN

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

143

International Application No
PCT/EP.01/04204

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/20 A61K31/404

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 98 15264 A (LOEFROTH JAN ERIK ;ASTRA AB (SE); OEDMAN JONAS (SE)) 16 April 1998 (1998-04-16) page 7, line 1 - line 26; claims 1-4,8,12; examples 5.2,5.4	1,3,8,11 4-7,9, 10,12-15
X A	WO 98 15290 A (ASTRA AB ;FAGER GUNNAR (SE); ABRAHAMSSON BERTIL (SE)) 16 April 1998 (1998-04-16) page 1, line 21 - last line page 4, line 7 - line 12 page 5, line 26 - last line; claims 1,8,10; examples 3.2,3.3 -/-	1-3,8,11 4-7,9, 10,12-15

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 December 2001

Date of mailing of the international search report

03/01/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Palerlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marttin, E

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 915 954 A (AYER ATUL D ET AL) 10 April 1990 (1990-04-10) column 2, line 21 - line 27 column 4, line 67 -column 5, line 30 column 5, line 65 -column 6, line 18 column 8, line 33 - line 43; claim 3; examples 1,2	1-3,9
P,X	WO 00 21525 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); PATEL ARUN P (US);) 20 April 2000 (2000-04-20) page 3, paragraph 2 page 4, paragraph 4 -page 5, paragraph 1 page 7, paragraph 2; claims; examples 1-5	1-3,6-11
E	WO 01 76573 A (NOVARTIS ERFINDUNGEN ;NOVARTIS AG (CH); GASPARO MARC DE (CH); GRAV) 18 October 2001 (2001-10-18) page 11, last paragraph -page 12, paragraph 1 page 12, paragraph 7; example 14	1-3,6-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/04204

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9815264	A	16-04-1998	AU	4578097 A		05-05-1998
			EP	0948320 A1		13-10-1999
			JP	2001502671 T		27-02-2001
			WO	9815264 A1		16-04-1998
WO 9815290	A	16-04-1998	AU	4578197 A		05-05-1998
			WO	9815290 A1		16-04-1998
US 4915954	A	10-04-1990	US	4814181 A		21-03-1989
			AT	400296 B		27-11-1995
			AT	214488 A		15-04-1995
			AU	2152688 A		09-03-1989
			BE	1001184 A3		08-08-1989
			CA	1288016 A1		27-08-1991
			CH	676794 A5		15-03-1991
			DE	3829942 A1		16-03-1989
			DK	485588 A		04-03-1989
			ES	2008580 A6		16-07-1989
			FI	884056 A		04-03-1989
			FR	2620025 A1		10-03-1989
			GB	2209280 A ,B		10-05-1989
			IE	61845 B		30-11-1994
			IT	1223798 B		29-09-1990
			JP	1096116 A		14-04-1989
			KR	9506216 B1		12-06-1995
			LU	87326 A1		08-03-1989
			NL	8802180 A		03-04-1989
			NO	176902 B		13-03-1995
			PT	88404 A ,B		31-07-1989
			SE	8803084 A		04-03-1989
			US	4915953 A		10-04-1990
			ZA	8806435 A		30-05-1989
WO 0021525	A	20-04-2000	AU	6090999 A		01-05-2000
			BR	9911648 A		20-03-2001
			WO	0021525 A2		20-04-2000
			EP	1121116 A2		08-08-2001
			NO	20011695 A		30-05-2001
WO 0176573	A	18-10-2001	WO	0176573 A2		18-10-2001

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Köpen:									

To:

BECKER, Konrad
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing (day/month/year) 24/05/2002	
Applicant's or agent's file reference 4-31358A	
IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/EP 01/ 04204	International filing date (day/month/year) 11/04/2001
Priority date (day/month/year) 13/04/2000	
Applicant NOVARTIS AG et al.	

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer VELEZ M Tel. (+49-89) 2399 2828
---	--

Form PCT/IPEA/416 (July 1992) P20473



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 4-31358A	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP 01/ 04204	International filing date (day/month/year) 11/04/2001	Priority date (day/month/year) 13/04/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K9/00		
Applicant NOVARTIS AG et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 06/10/2001	Date of completion of this report 21/05/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer FLETCHER A S Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (July 1998)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No PCT/EP 01/04204

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

P + TM Dept.

23. Aug. 2001

PCT

AP/L M/D F/L PS/TS

Kopien:

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BECKER, Konrad
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

Date of mailing (day/month/year)

20 August 2001 (20.08.01)

Applicant's or agent's file reference

4-31358A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP01/04204

International filing date (day/month/year)

11 April 2001 (11.04.01)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

NOVARTIS AG
Schwarzwaldallee 215
CH-4002 Basel
Switzerland

State of Nationality

CH

State of Residence

CH

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

NOVARTIS AG
Lichtstrasse 35
CH-4056 Basel
Switzerland

State of Nationality

CH

State of Residence

CH

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☒ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Catherine Massetti

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
Switzerland
Tel: +41 61
Fax: +41 61



International Bureau of WIPO
PCT Examination Section
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20

September 6, 2002

Your Ref:

Our Ref:

Case: 4-31358A
International Application No. PCT/EP 01/04204

Ladies and Gentlemen

Please be informed of a change of address of the following inventor and applicant (for the United States of America only):

new address: KALB, Oskar
Belchenstrasse 9
79539 Lörrach
DE

Yours very truly

In the name of the applicant
The representative

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Florent Gros'.

GROS, Florent GA 36671

15.02.2002
4 -31358A
Alexander Sarasin

VT
PCT
EP01/04204

P + TM Dept.

16. Jan. 2002

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT	A/D	F/L	PS/TS
PCT			

To:

BECKER, Konrad
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year) 15/01/2002

Applicant's or agent's file reference
4-31358A

REPLY DUE
within 1 / 00 months/days
from the above date of mailing

International application No.

PCT/EP 01/ 04204

International filing date (day/month/year)

11/04/2001

Priority date (day/month/year)

13/04/2000

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

A61K9/00

Applicant

NOVARTIS AG et al.

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3.
For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.5.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 13/08/2002

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer
Examiner

Formalities officer
(incl. extension of time limits)
Tel. (+49-89) 2399 2828



WRITTEN OPINION

International application No. PCT/EP 01/ 04204

I. Basis of the opinion

1. The basis of this written opinion is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

2. The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been and will not be the subject of the international preliminary examination (Article 34 (4) (a) (i) (ii) PCT; see also international search report) in respect of:

- 2.1 Applications having an unnecessary plurality of independent claims (generally not more than 1 independent claim in the same category is necessary; Article 6 PCT);

- 2.2 unsearched subject-matter (Article 17 (2) (a), Rule 66.1 (e) PCT), e.g.

- 2.2.1 claimed subject-matter under Rule 39.1 PCT,

- 2.2.2 applications where the description, the claims, or the drawings fail to comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful search could have been carried out;

- 2.3 claimed subject-matter under Rule 67.1 PCT.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

3. To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as claimed in at least one of the independent claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33 (1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step.

4. If amendments are filed, the Applicant must comply with the requirements of Rule 66.8 PCT and indicate the basis in the originally filed application of the amendments made (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments will not be taken into consideration for the establishment of international preliminary examination.
The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unjustified plurality of independent claims no examination of any of the claims will be carried out.

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT artículo 36 y regla 70)

Referencia del solicitante o agente 4-31358A	PARA PROSEGUIR Ver notificación de la transmisión del examen preliminar internacional (formato PCT/IPEA/416)	
No. Solicitud Internacional PCT/EPO1/04204	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 11/04/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 13/04/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K9/00		
Solicitante NOVARTIS AG et al.		

1. Este examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional y es transmitida al solicitante de acuerdo con el artículo 36.
2. Este INFORME consiste de un total de 2 páginas, incluyendo esta hoja.
- Este Informe también está acompañado por ANEXOS, esto es hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos, los cuales han sido modificados y son la base para este informe y/o hojas que contienen rectificaciones presentadas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 807 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos consisten en un total de __ hojas.

3. Este informe contiene indicaciones que se relacionan con los siguientes puntos:

- I. ☒ Base del Informe
- II. ☐ Prioridad
- III. ☐ El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
- IV. ☐ Falta de unidad de invención
- V. ☒ Declaración motivada bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
- VI. ☐ Ciertos documentos citados
- VII. ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII. ☐ Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 06/10/2001	Fecha en que se completó este informe 21/05/2002
Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Oficial autorizado FLETCHER A S Telefono: +49 89 2399 2828

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP 01/04204

I. Base del Informe

1. La base de esta opinión escrita es la solicitud de patente como fue presentada originalmente.

V. Declaración motivada conforme a la Regla 66.2 (a)(II) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación Industrial

A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda Internacional, se considera que la invención como es definida en por lo menos algunas de las reivindicaciones no aparenta cumplir los criterios mencionados en el Artículo 33 (1) PCT, esto es, no aparenta ser novedosa y/o tener nivel inventivo (ver Informe de búsqueda Internacional, especialmente los documentos citados X y/o Y, y las referencias de las reivindicaciones correspondientes).

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

A: BECKER, Konrad Novartis AG Corporate Intellectual Property Patent & Trademark Department CH-4002 Basilea Suiza	PCT OPINION ESCRITA (PCT Regla 66)	
	Fecha de Envío (día/mes/año) 15/01/2002	
	RESPUESTA VENCE dentro de 1 mes contados desde la fecha de envío	
Referencia del solicitante o agente 4-31358A	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)
Solicitud Internacional No. PCT/EP 01/04204	11/04/2001	13/04/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K9/00		
Solicitante NOVARTIS AG et al.		

- Esta opinión escrita es la primera expedida por esta Autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional.
- Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes puntos:
 - ☒ Base de la opinion
 - ☐ Prioridad
 - ☒ El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
 - ☐ Falta de unidad de invención
 - ☒ Declaración motivada conforme a la Regla 66.2 (a)(ii) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
 - ☐ Ciertos documentos citados
 - ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
 - ☐ Ciertas observaciones en la solicitud internacional
- El solicitante esta invitado a darle respuesta a esta opinión

Cuándo? Ver el tiempo limite indicado anteriormente. El solicitante podrá solicitar una prórroga antes del vencimiento de este termino, ver regla 66.2 (d)

Cómo? Al suministrar una respuesta escrita, acompañada cuando sea apropiado de modificaciones de acuerdo con la regla 66.3. Para la forma e idioma de las modificaciones, ver regla 66.8 y 66.9.

Adicionalmente: Para una oportunidad adicional para someter modificaciones ver regla 66.4
Para la obligación del examinador de considerar modificaciones y/o argumentos ver regla 66.4bi
Para una comunicación informal con el examinador ver regla 66.6

Si no se presenta una respuesta, el Informe del examen preliminar internacional será establecido con base en esta opinión.
- La fecha final para la cual el Informe del examen preliminar internacional debe ser establecido conforme a la regla 69.2 es: 13/08/2002.

Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europeas D-80298 Munich Tel: +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Oficial Autorizado/ Examinador
	Oficial de formalidades (incluyendo prórrogas de términos)
	Teléfono: (+49- 89) 2399 2828

I. Base del informe

1. La base de esta opinión escrita es la solicitud de patente como fue presentada originalmente.

III. El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación Industrial

2. La pregunta de si la presente invención reivindicada aparenta ser novedosa, si tiene altura inventiva, o es aplicable industrialmente no ha sido ni será materia del examen preliminar internacional (Art. 34 (a) (i) (II) PCT; ver también el informe de búsqueda internacional) en relación a:
 - 2.1 Solicitudes que tienen una pluralidad de reivindicaciones independientes innecesarias (generalmente no más de 1 reivindicación independiente en la misma categoría es necesaria; Art. 6 PCT);
 - 2.2 Materia que no ha sido objeto de búsqueda internacional. (Art. 17 (2) (a), Regla 66.1 (e) PCT)
 - 2.2.1 Que la materia reivindicada esté conforme a la Regla 39.1 PCT,
 - 2.2.2 Solicitudes donde la memoria descriptiva, las reivindicaciones, o los dibujos no cumplen con los requerimientos prescritos en tal magnitud que no se haya podido llevar a cabo una búsqueda significativa.
 - 2.3 Que la materia reivindicada esté conforme a la Regla 67.1 PCT.

V. Declaración motivada conforme a la Regla 66.2 (a)(II) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación Industrial

3. Si fuera llevado a cabo el examen internacional preliminar (ver el punto III), se señala lo siguiente:

A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se considera que la invención, tal como es reivindicada, en por lo menos una de sus reivindicaciones independientes no aparenta cumplir los criterios mencionados en el Artículo 33 (1) PCT, esto es, no aparenta ser novedosa y/o tener nivel inventivo.

4. Si se presentan modificaciones el Solicitante debe cumplir con los requisitos de la Regla 66.8 PCT e indicar la base de las modificaciones realizadas en la solicitud de patente original (Art. 34 (2) (b) PCT) de lo contrario, estas modificaciones no serán tenidas en cuenta para efecto del examen preliminar internacional.

Se le llama la atención al solicitante respecto a que si la solicitud contiene una pluralidad de reivindicaciones independientes injustificadas no se llevará a cabo el examen de ninguna de las reivindicaciones.

Industria y Comercio		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
SUPERINTENDENCIA		DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
PATENTE DE INVENCION		TARJETA ARCHIVO TEMATICO	
PCT X		MODELO DE UTILIDAD	
DISEÑO INDUSTRIAL			
(21) N° de solicitud:	(22) Fecha de solicitud	FIGURA CARACTERISTICA 6 x 6 cm	
(51) Clasificación Internacional: A61			
(71) Solicitante (es)	NOVARTIS AG		
(72) Inventor(es)	KALB, Oskar // VALAZZA, Stephen.		
(74) Agente:	JIMENA ESCOBAR URIBE		
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
Estados Unidos de América	09/549,222	13/04/00	US
(85) Fecha inicio fase nacional:	(87) Publicación Internacional:		
(86) Datos relativos a la presentación de la solc. PCT	Fecha: 25/10/01		
Fecha de presentación de la solicitud: 11/04/01	No. Publicación : WO 2001/78680 A2		
No. de solicitud PCT/EP2001/04204			
(54) Título:	GRÁNULOS QUE COMPREDEN FLUVASTATINA.		
(57) Resumen:	Gránulos que comprenden fluvastatina e hidroxipropilmetil celulosa que son estables al color con periodos prolongados de almacenamiento.		

158
158

 Industria y Comercio		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
SUPERINTENDENCIA		DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
PATENTE DE INVENCION		TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS	
PCT		MODELO DE UTILIDAD	
DISEÑO INDUSTRIAL			
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación internacional: A61			
(71) Solicitante (es)			
NOVARTIS AG			
(72) Inventor (es)			
KALB, Oskar // VALAZZA, Stephen.			
(74) Agente:			
JIMENA ESCOBAR URIBE			
(30) Prioridad		(31) No. Prioridad	
Estados Unidos de América		09/549,222	
		32) Fecha	
		13/04/00	
		(33) País	
		US	
(85) Fecha inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional	
(88) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: Fecha (dd/mm/aa)	
Fecha de presentación de la solicitud: Fecha (dd/mm/aa)		N° publicación: WO 2001/78680 A2 de 25/10/01	
No. de solicitud PCT/EP2001/04204 de 11/04/01			
Título:			
		GRÁNULOS QUE COMPRENDEN FLUVASTATINA.	

159

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 02 91878, realizado según el artículo 48 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

- . Descripción: folios 25-44
- . Ejemplos: folios 44-49
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: folios 97-99. No se admitirá para estudio la divisional presentada en los folios 101-158, debido a que se reivindica la misma materia que ha sido estudiada desde la presentación inicial de la solicitud.
- . Se reivindica prioridad, presentada en Estados Unidos el 13.04.00, bajo el número 09/549222

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1 a 15 de la presente solicitud, se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden fluvastatina, HPMC y opcionalmente otros excipientes.

Clasificación internacional de patentes A 61 K 9/00

Claridad de la solicitud

El art. 30 de la Decisión 486 establece que *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*

Teniendo en cuenta lo anterior, la presente solicitud cumple con el requisito de claridad, de acuerdo con el art. 30 de la Decisión 486.

Evaluación de la unidad de invención

El Art. 25 de la decisión 486 dice *"La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo"*

De acuerdo a lo anterior, la presente solicitud cumple con el requisito de unidad de invención, contemplado en el art. 25 de la Decisión 486.

Es una invención

El objeto de la presente solicitud sí puede ser considerado una invención, de acuerdo al art. 15 de la Decisión 486.

Excepciones a la patentabilidad

El contenido de las reivindicaciones 1 a 15 de la presente solicitud no se encuentra comprendido dentro de las excepciones a la patentabilidad consideradas dentro del art. 20 de la Decisión 486.

Determinación del estado de la técnica:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad de la presente solicitud - 13.04.00-, relacionados con la materia de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
1	WO 9815264	"Composiciones farmacéuticas de liberación sostenida del reductor de HMG-CoA reductasa fluvastatina"	16.04.98
2	WO 9815290	"Composiciones farmacéuticas de liberación sostenida del reductor de HMG-CoA reductasa, en particular fluvastatina"	16.04.98
3	US 4915954	"Forma de dosificación para la entrega de una droga a dos tasas diferentes"	10.04.90

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

Teniendo en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio enviado, la respuesta del solicitante y en cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de la NOVEDAD

El artículo 16 de la decisión 486 establece *"una invención se considerará nueva cuando no está comprendida dentro del estado de la técnica"*

Se realizó el estudio de novedad y comparando elemento por elemento de la presente solicitud, no se encontraron composiciones iguales a las de la presente solicitud, por lo tanto las reivindicaciones 1 a 15 cumplen con el requisito de novedad de acuerdo con el art. 16 de la decisión 486.

Evaluación del NIVEL INVENTIVO

El artículo 18 de la decisión 486 dispone *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*

El estado de la técnica revela composiciones que contienen fluvastatina, pero no las composiciones de fluvastatina que contienen hidroxipropilcelulosa y hasta un 73% de agente colorante que evita la formación de hidrogeles que afectan el color de las composiciones, las cuales constituyen una solución inesperada y nada obvia para una persona versada en la materia respecto a esta clase de composiciones.

En conclusión, las composiciones de las reivindicaciones 1 a 15 de la presente solicitud cumplen con el requisito de nivel inventivo, según el art. 18 de la decisión 486.

Evaluación de la aplicación Industrial

El art. 19 de la Decisión 486 dispone *"Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido en la industria"*

De acuerdo a lo anterior, la presente solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial, de acuerdo con el art. 19 de la Decisión 486.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **CONCEDER** el privilegio solicitado para las reivindicaciones 1-15 (folios 97-99) de la presente solicitud.

NOTA: Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se cambia el título a **"UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE FLUVASTATINA, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA Y UN RECUBRIMIENTO QUE ES RESISTENTE A LOS CAMBIOS DE COLOR"**

CONCEPTO TÉCNICO Número 0714	Jefe de la División Nuevas creaciones	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
--	--	--

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
Nº Radicación	07-91878	Fecha de presentación	11.10.02
Nº Expediente	05 09/4922	Fecha de radicación	13.04.00
Papeles clasificados			
Literatura			
EIPNE			

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BUSQUEDA			
AGIL 9/00			
AGIL 21/00			

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAISES			
000 0178680			
EP 1737166			
Patente Original			

BASES DE DATOS CONSULTADAS			
Expo			
Expto			

INFORMES DE EXAMENES EN OTROS PAISES		
Oficina	Fecha	Referencias

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Referencia	Referencias
000 924564	MSV	1-25
000 981520	MSV	
05 494917	MSV	

LITERATURA NO PATENTE		
Documento	Referencia	Referencias

Observaciones	
(Clarida)	

Fecha del examen	30.11.01
------------------	----------